

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

WO 2004/050656 A1

(43)国際公開日
2004年6月17日 (17.06.2004)

(10)国際公開番号
WO 2004/050656 A1

(51)国際特許分類⁷: C07D 471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K 31/522, 31/52, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21)国際出願番号: PCT/JP2003/015402

(22)国際出願日: 2003年12月2日 (02.12.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2002-352186 2002年12月4日 (04.12.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 吉良 和

信 (KIRA,Kazunobu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-9-10 ライフスクエア手代木F-205 Ibaraki (JP). クラークリチャード (CLARK,Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県土浦市乙戸南2-20-2-2 Ibaraki (JP). 吉川誠二 (YOSHIKAWA,Seiji) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県鹿島郡神栖町知手中央3-4-30 グラシアスメルシーオ2号 Ibaraki (JP). 上原泰介 (UEHARA,Tatsuke) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2丁目23-5 メゾン学園302 Ibaraki (JP).

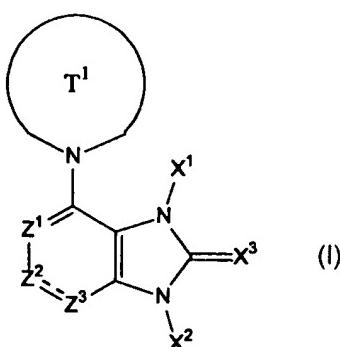
(74)代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU,Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,

[続葉有]

(54)Title: 1,3-DIHYDROIMIDAZOLE FUSED-RING COMPOUND

(54)発明の名称: 1,3-ジヒドロ-イミダゾール縮合環化合物



(57)Abstract: A novel compound having excellent DPPIV inhibitory activity. It is a compound represented by the general formula (I) (wherein T¹ means an optionally substituted, mono- or bicyclic, 4- to 12-membered heterocycle containing one or two nitrogen atoms therein; the structure shown by (II) means a double bond or single bond; X³ means oxygen or sulfur; X¹ means optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, etc.; Z¹ means nitrogen or -CR¹=, Z² and Z³ each independently means nitrogen, -CR¹=, carbonyl, or -NR²-; and R¹, R², R³, and X² each independently means optionally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.), a salt thereof, or a hydrate of either.



WO 2004/050656 A1

[続葉有]



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RÓ, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

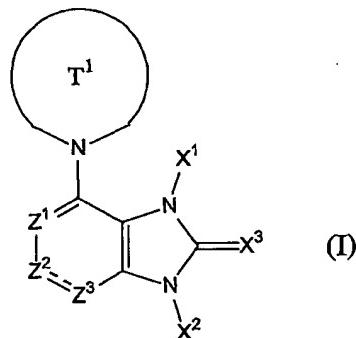
一 國際調査報告書

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,

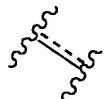
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた DPPIV 阻害作用を示す新規化合物を提供することを課題とする。本発明は、一般式



[式中、T¹は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4~1 2員複素環を意味する；前記式 (I) 中、式



は二重結合または単結合を意味する；X³は、酸素原子または硫黄原子を意味する；X¹は、置換基を有していてもよいC_{2~6}アルキニル基などを意味する；Z¹は、窒素原子または式-CR³=を意味する；Z²およびZ³は、それぞれ独立して窒素原子、式-CR¹=、カルボニル基または式-NR²-を意味する；R¹、R²、R³およびX²はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいC_{1~6}アルキル基などを意味する。] で表わされる化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

- 1 -

明細書

1, 3-ジヒドロ-1ミダゾール縮合環化合物

5 技術分野

本発明は、DPPIV阻害作用を有する新規化合物に関するものであり、特にDPPIV阻害剤として有用な1, 3ジヒドロ-1ミダゾール縮合環化合物に関する。

背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼ IV (Dipeptidyl peptidase-IV : DPPIV) は、
ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-Pro (Xはいかなるアミノ酸でもよい)
のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。
このDPPIVによって、食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリ
ン分泌刺激ホルモン (インクレチニン ; GLP-1、Glucagon-Like Peptide-1 and
15 GIP;Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、速やかに分解、不活性
化される。このDPPIVによるGLP-1の分解を抑制することで、インクレチ
ン (GLP-1及びGIP) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細
胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善
することが明らかにされている (非特許文献1参照)。また、GLP-1が食欲、
20 摂食量抑制効果への関与、またGLP-1の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもと
づくβ細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことよりDPPIV阻害剤が、肥満、糖尿病などのGLP-1、GIP
が関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

以下に記すように糖尿病を含めた様々な疾患とDPPIVの関連性が報告されて

- 25 おり、これらのことからもDPPIV阻害がそれらの治療剤となりうることが期待
できる。

- 2 -

- (1) A I D S の予防、治療剤（非特許文献 2 参照）
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤（非特許文献 3 参照）
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤（非特許文献 4 参照）
- (4) 高脂血症、糖尿病、肥満の予防、治療剤（非特許文献 5, 6 参照）
- 5 (5) 血管新生の予防、治療剤（非特許文献 7 参照）
- (6) 不妊症の予防、治療剤（特許文献 1 参照）
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤（非特許文献 8 参照）
- (8) ガンの予防、治療剤（非特許文献 9, 10 参照）
- 10 (9) 多発性硬化症の予防、治療剤（非特許文献 11 参照）
D P P I V 阻害剤としては、いくつか知られているが（特許文献 2～11 参照）、
1, 3-ジヒドロ-1-ミダゾール縮合環を有する D P P I V 阻害剤は知られていない。
[非特許文献 1]
15 Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31
[非特許文献 2]
Science, 262, 2045-2050, 1993.
[非特許文献 3]
Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.
20 [非特許文献 4]
Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.
[非特許文献 5]
Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,
[非特許文献 6]
25 Life Sci;66(2):91-103, 2000
[非特許文献 7]

- 3 -

Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

5 Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

[非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[非特許文献 11]

The Journal of Immunology, 2001, 166: 2041-48[特許文献 1]

10 WO 00/56296

[特許文献 2]

米国公開 2001020006号

[特許文献 3]

米国特許 6, 303, 661号

15 [特許文献 4]

米国特許 6, 011, 155号

[特許文献 5]

米国特許 5543396号

[特許文献 6]

20 WO 02/02560

[特許文献 7]

WO 00/34241

[特許文献 8]

WO 99/61431

25 [特許文献 9]

WO 99/67279

- 4 -

[特許文献 10]

WO 97/40832

[特許文献 11]

WO 95/29691

5 [特許文献 12]

WO 02/068420

上記のごとく、医薬として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたDPPIV阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、

10 本発明の目的は、上記疾患（特に糖尿病疾患など）の治療または予防剤として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物を探索し、見出すことにある。

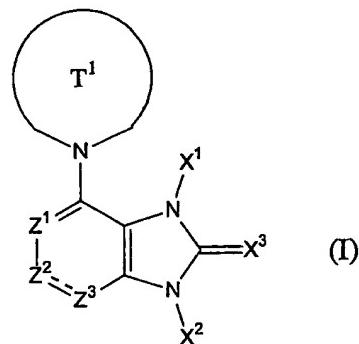
発明の開示

本発明者らは上記趣旨を解決すべく銳意研究を行った結果、新規な 1, 3-ジヒ

15 ドロ-イミダゾール縮合環化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れたDPPIV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、下記を含む。

[1] 一般式

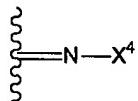


20 [式中、 T¹ は環中の窒素原子が 1 または 2 個である、置換基を有していてもよい

- 5 -

単環式または二環式である 4～12員複素環を意味する；

X^3 は酸素原子、硫黄原子または式



を意味する；

5 X^4 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

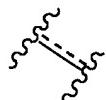
X^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を

10 有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

Z^1 は窒素原子または式 $-CR^3=$ を意味する；

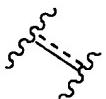
15 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して窒素原子、式 $-CR^1=$ 、カルボニル基または式 $-NR^2-$ を意味する；

 式(I) 中、式



は二重結合または単結合を意味する；

20 式(I) 中、式



- 6 -

が二重結合の場合、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して窒素原子または式—CR¹=を意味する；

R¹、R²、R³およびX²はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していても

よい4～8員ヘテロ環式基または式—A⁰—A¹—A²で表わされる基を意味す

5 る；

A⁰は単結合、または下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；

A¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式—O—CO—、式—CO—O—、式—NR^A—、式—CO—NR^A—、式—NR^A—CO—、式—SO₂—NR^A—または式—NR^A—SO₂—を意味する；

A²およびR^Aはそれぞれ独立して水素原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する；

15 ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していよい。

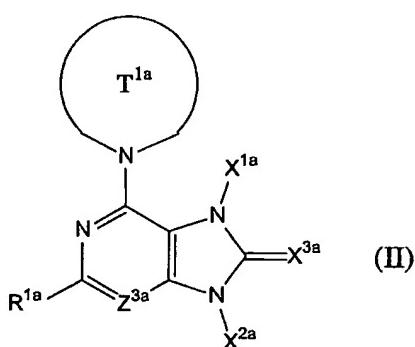
<置換基群A>

置換基群Aは、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハログン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、式—NR^{B4}—R^{B5}（式中、R^{B4}およびR^{B5}は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。）、式—CO—R^{B6}（式中、R^{B6}は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。）および式—CO—R^{B7}—R^{B8}（式中、R^{B7}は単結合、酸素原子または式—NR^{B9}—を意味する。R^{B8}およびR^{B9}はそれぞれ独立して水素原子、

- 7 -

C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2] 一般式



[式中、 Z^{3a} は窒素原子または式— CR^{2a} —を意味する；

X^{3a} は酸素原子または硫黄原子を意味する；

10 T^{1a} は環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基または C_{1-6} アルキルアミノ基を有していてもよい单環式4～8員複素環を意味する；

X^{1a} は水素原子、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基またはベンジル基を意味する；

15 R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、シアノ基または式— $A^{0a}-A^{1a}$ で表わされる基を意味する；

A^{0a} は酸素原子、硫黄原子または— NA^{2a} —で表わされる基を意味する；

A^{1a} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基またはピリジル基を意味する；

20 A^{2a} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する；

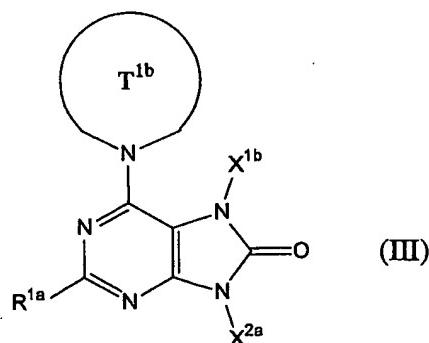
- 8 -

X^{2a}は水素原子、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、シクロヘキセニル基、1H-ピリジン-2-オノイル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オノイル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニルC₁₋₆アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジルC₁₋₆アルキル基を意味する；

<置換基群B>

置換基群Bは、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3] 一般式



15 [式中、T^{1b}はピペラジン-1-イル基、3-アミノピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノピペリジン-1-イル基を意味する；X^{1b}は2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ブテニル基またはベンジル基を意味する；R^{1a}およびX^{2a}は〔2〕記載のX^{1a}およびX^{2a}と同意義である。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 9 -

- [4] R^{1a} が水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、*i*-プロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェニルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、(フェニルメチル)アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリジルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基である〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [5] R^{1a} が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、*i*-プロピルオキシ基、2-シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 10 [6] X^{2a} が水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-メチルプロピル基、式-CH₂-R¹⁰ (式中、R¹⁰はカルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。)で表わされる基、3-シアノプロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル基、クロロピリジル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オーン-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オーン-5-イル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であり、
- 15 置換基群Yが塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である〔2〕～〔5〕いずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [7] X^{2a} がメチル基、*n*-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジ

- 10 -

ル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である〔2〕～〔5〕いずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔8〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。
5 〔9〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有するジペ
プチジルペプチダーゼIV阻害剤。
〔10〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物と製剤化補助
剤からなる医薬組成物。
〔11〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖
10 尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎
症性疾患、多発性硬化症、アレルギー性疾患もしくはガンの予防または治療剤、免
疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。
〔12〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖
尿病の予防または治療剤。
15 〔13〕 〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有
効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害が有効な疾患の治療ま
たは予防方法。
〔14〕 前記ジペプチジルペプチダーゼIV阻害が有効な疾患が、糖尿病である、
〔15〕 記載の治療または予防方法。
20 〔15〕 薬剤の製造のための、〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの
水和物の使用。
〔16〕 前記薬剤が、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害が有効な疾患の治療剤
または予防剤である〔15〕記載の使用。
〔17〕 前記薬剤が、糖尿病が有効な疾患の治療剤または予防剤である〔15〕
25 記載の使用。

以下に、本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳

- 11 -

細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便
5 宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形单一
10 または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。さらに、本発明の化合物は、他のある種の溶媒を吸収した溶媒和物であつてもよい。

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

15 上記「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としてはメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、
20 2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペ
25 ンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1

- 12 -

一ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

上記「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としてはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

上記「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としてはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

10 上記「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチニル基などがあげられる。

15 上記「C₁₋₆アルキレン基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

20 上記「C₁₋₆アルコキシ基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合した酸素原子であることを意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペニチルオキシ基、2-ペニチルオキシ基、3-ペニチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペニチルオキシ基、3-メチル-1-ペニチルオキシ基、4-メチ

- 13 -

- ルー 1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

- 上記「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

- 上記「C₁₋₆アルキルチオ基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合した硫黄原子であることを意味し、具体例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、1-ヘキシリチオ基、2-ヘキシリチオ基、3-ヘキシリチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

上記「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子

- 14 -

を意味する。

上記「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

上記「4～8員ヘテロ環」とは、

1)環式基の環を構成する原子の数が4～8であり、

5 2)環式基の環を構成する原子中にヘテロ原子を1から2個であり、

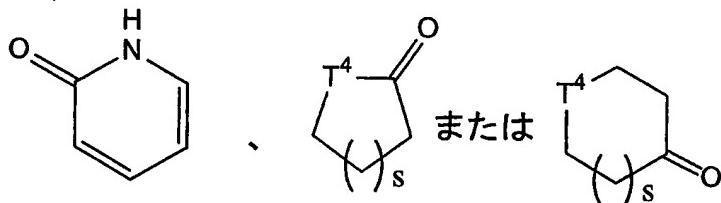
3)環中の二重結合が0～2個であり、

4)環中のカルボニル基が0～3個である、

5)単環式である非芳香族性の環を意味する。

「4～8員ヘテロ環」として具体例としては、ピロリジン環、ピペリジン環、ア

10 ゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、式



(式中、sは1～3の整数を意味し、T⁴はメチレン基、酸素原子または式-N T⁵

15 - (式中、T⁵は水素原子またはC_{1～6}アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などが挙げられる。

上記「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記定義の「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

上記「C_{6～10}アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基

20 をいい、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中にヘテロ原子を含有する芳香族性の環

- 15 -

- を意味し、具体例としては、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソイ
 5 ンドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、ブテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベ
 10 ンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。

上記「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記定義「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

- 上記「C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリール基」で置換した基を意味し、具体
 15 例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

- 上記「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基
 20 などがあげられる。

- 「5または6員ヘテロアリール環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし6であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体例としては、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環などがあげられる。

- 16 -

「5または6員ヘテロアリール基」とは、この「5または6員芳香族ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味する。

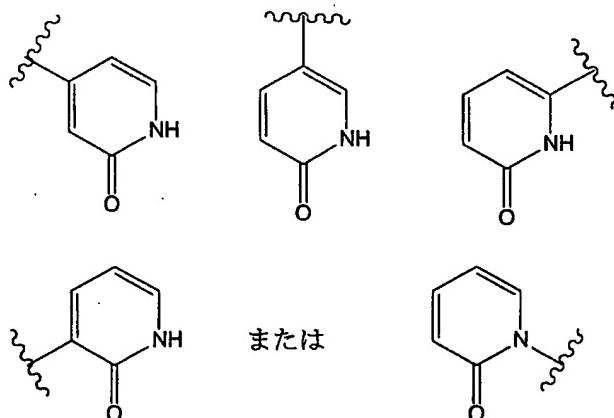
上記「ピリジル基」とは、2-ピリジル基、3-ピリジル基または4-ピリジル基を意味する。

5 上記「フリル基」とは、2-フリル基または3-フリル基を意味する。

上記「チエニル基」とは、2-チエニル基または3-チエニル基を意味する。

上記「シクロヘキセニル基」とは、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基または3-シクロヘキセニル基を意味する。

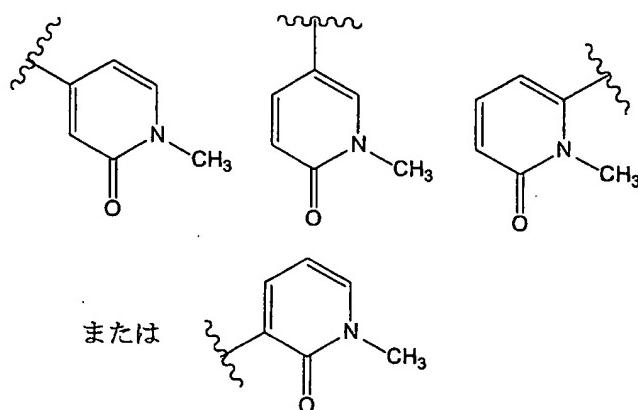
上記「1H-ピリジン-2-オノ-イル基」とは、「1H-ピリジン-2-オノン」から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味し、具体例としては式



があげられる。

上記「1-メチル-1H-ピリジン-2-オノ-イル基」とは、「1-メチル-1H-ピリジン-2-オノン」から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味し、具体例としては式

- 17 -



があげられる。

上記「フェニルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体例としてはベンジル基、フェ

5 ネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

上記「ピリジルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ピリジル基」で置換した基を意味し、具体例としては、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基などがあげられる。

10 上記「ピリジルメチル基」とは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基を意味する。

上記「ピリジルオキシ基」とは、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基または4-ピリジルオキシ基を意味する。

15 上記「ピリジルメチルオキシ基」とは、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基または4-ピリジルメチルオキシ基を意味する。

上記「シアノフェニル基」とは、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基または4-シアノフェニル基を意味する。

上記「カルバモイルフェニル基」とは、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基または4-カルバモイルフェニル基を意味する。

- 18 -

上記「シアノフェニルオキシ基」とは、2-シアノフェニルオキシ基、3-シアノフェニルオキシ基または4-シアノフェニルオキシ基を意味する。

上記「カルバモイルフェニルオキシ基」とは、2-カルバモイルフェニルオキシ基、3-カルバモイルフェニルオキシ基または4-カルバモイルフェニルオキシ基
5 を意味する。

上記「クロロピリジル基」とは、前記定義「ピリジル基」中の任意の水素原子を塩素原子で置換した基を意味し、具体例としては2-クロロピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-4-イル基または6-クロロピリジン-3-イル基などがあげられる。

10 上記「メトキシピリジル基」とは、前記定義「ピリジル基」中の任意の水素原子をメトキシ基で置換した基を意味し、具体例としては2-メトキシピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-4-イル基または6-メトキシピリジン-3-イル基などがあげられる。

15 上記「メトキシピリミジル基」とは、前記定義「ピリミジル基」中の任意の水素原子をメトキシ基で置換した基を意味し、具体例としては2-メトキシピリミジン-5-イル基または2-メトキシピリミジン-4-イル基などがあげられる。

上記「環中の窒素原子が1または2個である、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員複素環」とは、

1)環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、

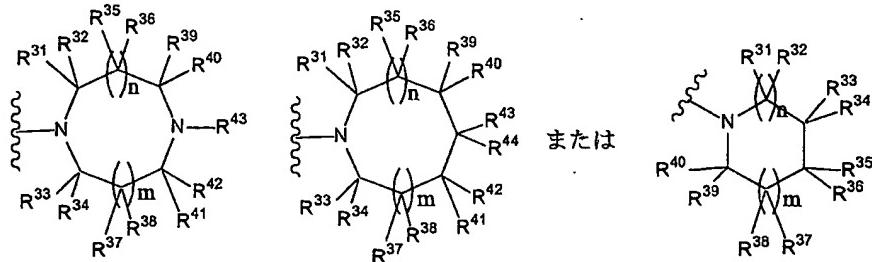
20 2)環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、

3)置換基を有していてもよい

4)単環式または二環式である非芳香族性の環を意味する。

具体的には、式

- 19 -



(式中、mおよびnはそれぞれ独立して0または1を意味する。R³¹ないしR⁴⁴におけるいずれか2つは一緒になってC₁₋₆アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

5 [T^{1a}の意義]

T^{1a}は、「環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基またはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよい单環式4～8員複素環式基」を意味するが

①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、

②環式基の環を構成する原子中の窒素原子が1または2個であり、

10 ③置換基としてアミノ基またはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよい、

④单環式非芳香族性の環式基を意味する。

上記「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が1または2つ結合した窒素原子であることを意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブ

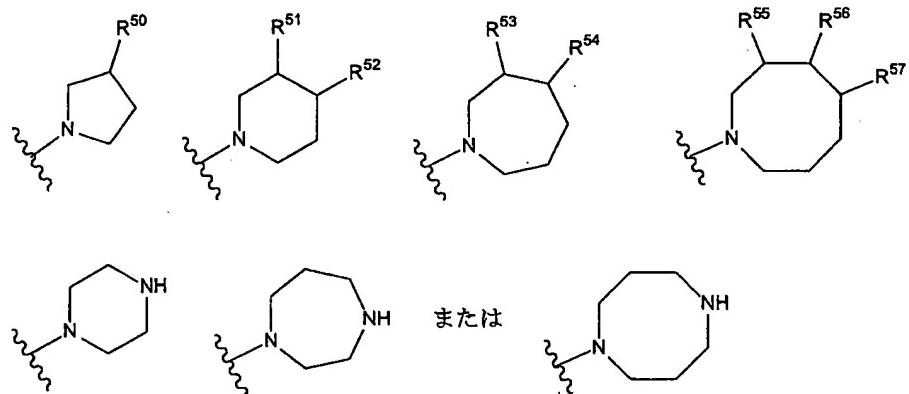
15 ロピルアミノ基などが挙げられる。

(1) T^{1a}として好適には、ピペラジン-1-イル基、[1, 4]ジアゼパン-1-イル基、[1, 5]ジアゾカソ-1-イル基、アミノ基もしくはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基もしくはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基もしくはC₁₋₆

20 アルキルアミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、アミノ基もしくはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基またはアミノ基もしくはC₁₋₆アルキルアミノ基を有していてもよいアゾカソ-1-イル基であり、

- 20 -

(2) より好適には式



(式中、R⁵⁰はアミノ基またはメチルアミノ基を意味する；R⁵¹およびR⁵²のうちいずれか一方がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、もう一方は水素原子を意味する；R⁵³およびR⁵⁴のうちいずれか一方がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、もう一方は水素原子を意味する；R⁵⁵～R⁵⁷のうちいずれか一個がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、残り2個は水素原子を意味する。)で表わされる基であり、

(3) さらに好適にはピペラジン-1-イル基、3-アミノピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノピペリジン-1-イル基であり、
10 (4) もっとも好適にはピペラジン-1-イル基である。

[T^{1b}の意義]

T^{1b}は、ピペラジン-1-イル基、3-アミノピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノピペリジン-1-イル基を意味するが、好適にはピペラジン-1-イル基である。

[X^{3a}の意義]

X^{3a}は、酸素原子または硫黄原子を意味するが、好適には酸素原子である。

[X^{1a}の意義]

X^{1a}は、水素原子、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基またはベンジル基

- 21 -

を意味するが、

(1) 好適には水素原子、2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ベンジル基または2-ブテニル基であり、

(2) より好適には2-ブチニル基または2-ブテニル基であり、

5 (3) さらに好適には2-ブチニル基である。

[X^{1b}の意義]

X^{1b}は、水素原子、2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ベンジル基または2-ブテニル基を意味するが、

(1) 好適には2-ブチニル基または2-ブテニル基であり、

10 (2) より好適には2-ブチニル基である。

[R^{1a}の意義]

R^{1a}は、「水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、シアノ基または式-A⁰
15 -A^{1a}（式中、A^{0a}は酸素原子、硫黄原子または-NH^{2a}で表わされる基を意味し、A^{1a}は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキ

ニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、
ピリジルメチル基またはピリジル基を意味し、A^{2a}は水素原子またはC₁₋₆アルキ
ル基を意味する）で表わされる基」を意味するが、

(1) 好適には、水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、i-
プロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェ

20 ニルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニ
ルメチルオキシ基、（フェニルメチル）アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリ
ジルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミ
ノ基であり、

(2) より好適には、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、

25 2-シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基であり、

(3) さらに好適には、水素原子、メトキシ基、エトキシ基またはi-プロピルオ

- 22 -

キシ基である。

[X^{2a}の意義]

- X^{2a}は水素原子、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキニル基、シクロヘキセニル基、1H-ピリジン-2-オノイル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-1イル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニルC₁₋₆アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジルC₁₋₆アルキル基を意味するが（置換基群Bは塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。）、
- (1) 好適には、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、2-メチルブロピル基、式-CH₂-R¹⁰（式中、R¹⁰はカルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。）で表わされる基、3-シアノプロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル、クロロピリジル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、
- 20 チエニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オノ-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オノ-5-イル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であり（置換基群Yは塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である）、
- (2) より好適には、メチル基、n-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、

- 23 -

2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基であり、

- 5 (3) さらに好適にはメチル基、アリル基、シクロプロピルメチル基、3-ピリジル基、3-フリル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である。

- 前記T^{1a}またはT^{1b}、X^{3a}、X^{1a}またはX^{1b}、R^{1a}、X^{2a}の意義において好適な
10 基を示したが、T^{1a}またはT^{1b}、X^{3a}、X^{1a}またはX^{1b}、R^{1a}、X^{2a}からなる群から好適な基を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を具体的な化合物として挙げることができる。

- 上記「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または3個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは
15 具体例としては、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) トリフルオロメチル基、

- 20 (5) 式-T²-T³(式中、T²は、単結合、C₁₋₆アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^T-、式-CO-NR^T-、式-NR^T-CO-、式-SO₂-NR^T-または式-NR^T-SO₂-で表わされる基を意味し、T³およびR^Tは、それぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5~1
25 0員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、T³およびR

- 24 -

^Tはそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。ただし、T²が単結合でありT³が水素原子である場合を除く。

<置換基T群>

- 置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シ
 5 クロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、
 5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁₋₆アルコキシ基および
 C₁₋₆アルキルチオ基で表わされる基からなる群。) で表わされる基など置換基を
 あげることができる。

- 本発明における「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩
 10 基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中
 でも薬学的に許容される塩が好ましい。

- 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、
 リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、
 コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息
 15 香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

- 無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などの
 アルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アル
 ミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好ましい例とし
 ては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジ
 20 ルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

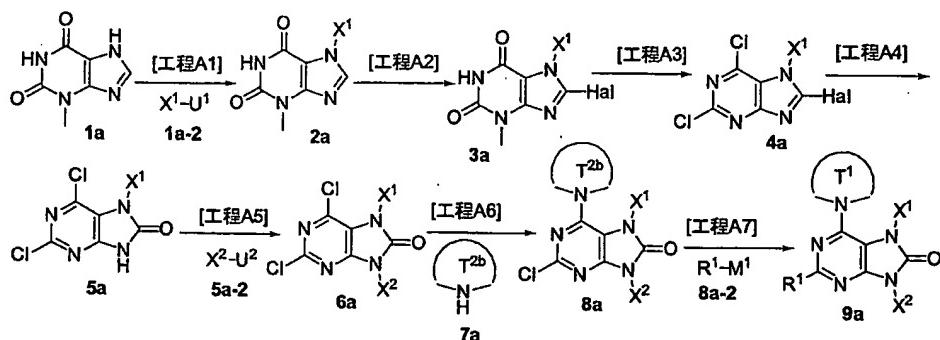
酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン
 酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばア
 ルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

- 以下、製造方法における各記号の意味について説明する。R¹、R^{2a}、X¹、X²、
 25 X^{3a}およびT¹は、前記定義と同意義を意味する。U¹、U²は脱離基（塩素原子、
 臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルfonylオキシ基、p-トルエンスルfonyl

- 25 -

オキシ基、 $-B(OH)_2$ 、 $4,4,5,5$ -テトラメチル- $1,3,2$ -ジオキサボラン- 2 -イル基、または式 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 R^z は C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基など)を意味する。 Hal は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を意味する。 M^1 は水素原子、ナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 R^z は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、もしくは水素原子を意味する。 P^1 、 P^2 は、それぞれ独立してベンジル基、ピバリルオキシメチル基、 t -ブロキシカルボニル基、シアノエチル基等のアミノ基の保護基を意味する。 T^{2b} は T^1 と同意義の基もしくは保護基(t -ブロキシカルボニル基など)を結合したアミノ基を有する T^1 を意味する。

<製造方法A>



[工程A1]

15 本工程は化合物(1a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(1a-2)を置換反応させることにより、化合物(1a)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2a)を得る工程である。

化合物(1a-2)が、式 X^1-U^1 (式中、 X^1 および U^1 は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる求電子試薬、具体的にはヨードメタン、ヨードエタ

20 ネ、ヨードプロパン、ベンジルプロミド等のアルキルハライド、アリルプロミド、

- 26 -

1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどである場合、以下の条件で反応を行うことができる。この場合、化合物(1a-2)は化合物(1a)に対して1~2当量用いることが好ましい。

- 5 置換反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0°Cから150°Cの温度で、反応を行うことができる。この場合、化合物(1a)に対して塩基は1~2当量用いることが好ましい。

- 15 導入するX¹が置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基の場合、化合物(1a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(1a-2)を化合物(1a)に対して1~10当量用いることが好ましい。

- 20 この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(I I)、トリフルオロ酢酸銅(I I)、塩化銅(I I)、よう化銅(I I)等の銅触媒の存在下、0°Cから150°Cの温度で、反応を行うことができる。この場合、銅触媒を化合物(1a)に対して0.1~2当量用いることが好ましい。

[工程A 2]

- 27 -

本工程は化合物（2a）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（3a）を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体例としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等をあげることができる。このよう

5 なハロゲン化剤は化合物（2a）に対して1～4当量用いることが好ましい。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1、4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

10 [工程A 3]

本工程は化合物（3a）をクロル化して、化合物（4a）を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物（3a）およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニ

15 トリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

[工程A 4]

本工程は化合物（4a）の加水分解反応により、化合物（5a）を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチル

20 スルホキシド（含水）、N-メチルピロリドン（含水）、テトラヒドロフラン（含水）または水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から150℃で反応を行うことができる。塩基は化合物（4a）に対して1～10当量用いることが好ましい。

[工程A 5]

25 本工程は化合物（5a）と化合物（5a-2）を置換反応させることにより、化合物（6a）を得る工程である。なお、X²が水素原子の場合、この工程は省くこと

ができる。

化合物(5a-2)が、式 X^2-U^2 (式中、 X^2 および U^2 は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる求電子試薬、具体的にはヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルプロミド等のアルキルハライド、アリルプロミド、

- 5 1-プロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルプロミド、1-プロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどである場合、以下の条件で反応を行うことができる。この場合、化合物(5a)に対して化合物(5a-2)を1~2当量用いることが好ましい。

- 置換反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチル
10 スルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0°Cから150°Cの温度で、反応を行うことができる。この場合、塩基は化合物(5a)に対して1~2当量用いる事が好ましい。

- 導入する X^2 が置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基の場合、化合物(5a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(5a-2)を化合物(5a)に対して1~10当量用いる事が好ましい。

- この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(I)、トリフルオロ酢酸

- 2 9 -

銅（II）、塩化銅（II）、よう化銅（II）等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、銅触媒を化合物（5a）に対して0.1～2当量用いることが好ましい。

[工程A6]

5 本工程は化合物（6a）に化合物（7a）を反応させて、化合物（8a）を得る工程である。この場合、化合物（7a）は化合物（6a）に対して1～4当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは無溶媒で、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、

10 化合物（6a）および化合物（7a）を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程A7]

15 本工程は化合物（8a）に化合物（8a-2）を置換反応させることにより、化合物（8a）の2位に置換基を導入し、化合物（9a）を得る工程である。

化合物（8a-2）としては、式R¹-M¹（式中、R¹およびM¹は前記定義とそれ同意義を意味する）で表わされる、適当な塩基の存在下もしくは非存在下で求核反応剤となりうる化合物ならかまわないが、好適例として具体的にはメタノール、

20 n-プロパノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルキルアルコール類、フェノール、サリチルアミド等のアリールアルコール類、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のアルキルアミン類、アニリン等のアリールアミン類、メタンチオール、t-ブチルメルカプタン等のアルキルメルカプタン類、チオフェノール等のアリールメルカプタン類、その他有機リチウム反応

25 剤、グリニヤール反応剤、有機銅反応剤などをあげることができる。この場合、化合物（8a-2）は化合物（8a）に対して1～10当量または重量比で5～10

- 30 -

0倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

- 5 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、化合物（8a）に対して塩基は1～10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

- 10 またパラジウム触媒等の遷移金属触媒存在下、化合物（8a-2）としてM¹がMgCl、MgBr、Sn(R²)₃（式中、R²は前記定義と同意義を意味する）などである化合物を用いて、化合物（8a）と反応させ、化合物（9a）を得ることができる。この場合、化合物（8a-2）は化合物（8a）に対して1～50当量用いることが好ましい。

- 15 この場合、反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエ
- 20 タン等を用いることができる。

- 25 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は化合物（8a）に対して0.01～2当量用いることが好ましい。

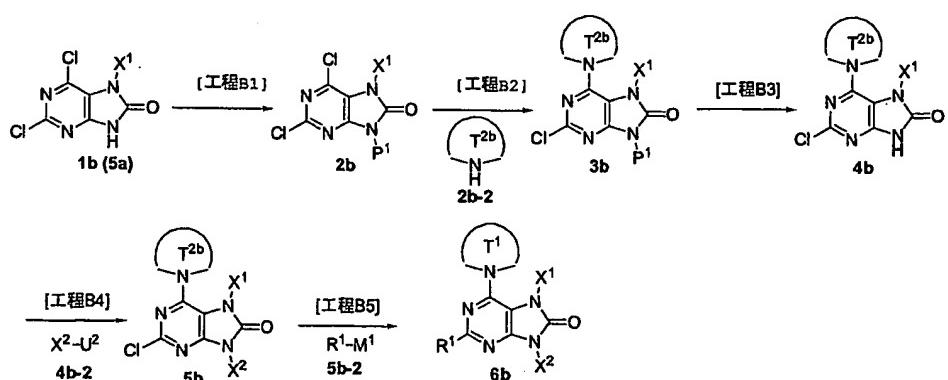
反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド

- 31 -

存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から
- 5 150℃で、反応を行うことができる。
- 10 150℃で、反応を行うことができる。

- 化合物(8a)中のT^{2b}においてt-ブプトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する場合、[工程A7]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、用いた保護基によって方法は異なり、当該脱離基の脱離に一般的に用いられる条件を用いることができるが、例えば保護基がt-ブプトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸またはギ酸等を用いて脱保護することができる。
- 15 <製造方法B>



20 [工程B1]

- 32 -

本工程は化合物（1 b）（製造方法A中の化合物5 a）の9位のアミノ基を保護して、化合物（2 b）を得る工程である。反応条件は、用いるアミノ基の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

- 5 アミノ基の保護試薬としては、一般的にアミノ基の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体例としては、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は化合物（1 b）に対して1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。
- 10 15

- 反応は、塩基存在下で行うこともできる。この場合の塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩基は化合物（1 b）に対して1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程B 2]

- 本工程は化合物（2 b）に化合物（2 b-2）を反応させて、化合物（3 b）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 6】と同様な条件が適用できる。

[工程B 3]

本工程は化合物（3 b）の9位アミノ基の保護基を脱保護して、化合物（4 b）を得る工程である。

- 反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]

- 33 -

— 7 — ウンデセン等の塩基の存在下、0℃から150℃で反応を行うことができる。

この場合、塩基は化合物(3b)に対して0.1～2当量用いることが好ましい。

[工程B4]

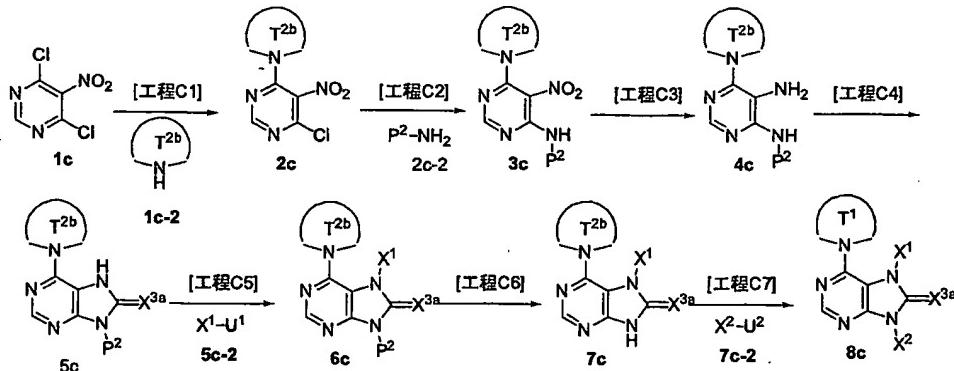
本工程は化合物(4b)と化合物(4b-2)を置換反応させることにより、化合物(4b)の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5b)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A5】と同様な条件が適用できる。

[工程B5]

本工程は化合物(5b)に化合物(5b-2)を置換反応させることにより、化合物(5b)の2位に置換基を導入し、化合物(6b)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A7】と同様な条件が適用できる。

尚、【工程B2】において、例えばt-ブロキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(2b-2)を導入した場合、【工程B5】の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A【工程A7】で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

15 <製造方法C-1>



[工程C1]

本工程は4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(1c)【CAS No. 4316-93-2】に化合物(1c-2)を反応させて、化合物(2c)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A6】と同様な条件が適用でき

- 3 4 -

る。

[工程C 2]

本工程は化合物（2c）に、アミノ基がP²で保護されたアミン（2c-2）を反応させて、化合物（3c）を得る工程である。この場合、アミン（2c-2）は
5 1～10当量用いることが望ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは無溶媒で、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、

- 10 化合物（2c）および化合物（2c-2）を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程C 3]

本工程は化合物（3c）のニトロ基を還元して、化合物（4c）を得る工程である。

- 15 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば水素雰囲気下あるいは2～3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸
20 化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は化合物（3c）に対して質量比で0.5～20%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程C 4]

本工程は化合物（4c）を、化合物（5c）に変換する工程である。

- 25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キ

- 35 -

シレン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、炭酸N, N'-ジスクシンイミジル、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール等と、0°Cから15

0°Cの温度で反応を行うことができる。炭酸N, N'-ジスクシンイミジルの場合、

- 5 1～10当量用いることが好ましい。

[工程C 5]

本工程は化合物（5c）と化合物（5c-2）を置換反応させることにより、化合物（5c）の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（6c）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法A〔工程A 1〕と同様な条件が適用できる。

10 [工程C 6]

本工程は化合物（6c）の9位アミノ基の保護基P²を脱保護して、化合物（7c）を得る工程である。

反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がシアノエチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウム

- 15 メトキシド、水素化ナトリウム等の塩基を0°Cから150°Cの温度で作用させて得ることができる。この場合、塩基は化合物（6c）に対して1～10当量用いることが好ましい。

[工程C 7]

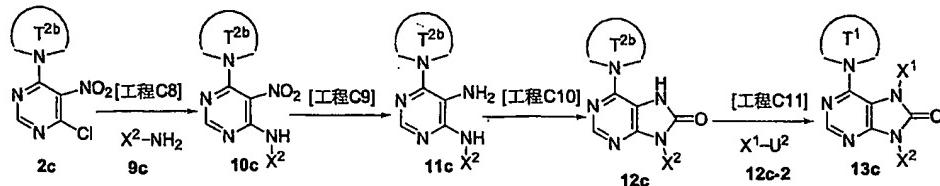
- 本工程は化合物（7c）と化合物（7c-2）を置換反応させることにより、化合物（7c）の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（8c）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A〔工程A 5〕と同様な条件が適用できる。

尚、〔工程C 1〕において、例えばt-ブロキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物（1c-2）を導入した場合、〔工程C 7〕の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A〔工程

- 25 A 7〕で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

<製造方法C-2>

- 3 6 -



[工程C 8]

本工程は化合物（2 c）に、アミン（9 c）を反応させて、化合物（10 c）を得る工程である。この場合、アミン（9 c）は1～10当量用いることが望ましい。

- 5 反応条件としては、特に制限されるものではないが、製造方法C－1 [工程C 2] と同様の条件が適用できる。

[工程C 9]

本工程は化合物（10 c）のニトロ基を還元して、化合物（11 c）を得る工程である。反応条件としては、製造方法C [工程C 3] と同様な条件が適用できる。

10 [工程C 10]

本工程は化合物（11 c）を、環状ウレア（12 c）に変換する工程である。反応条件としては、製造方法C [工程C 4] と同様な条件が適用できる。

[工程C 11]

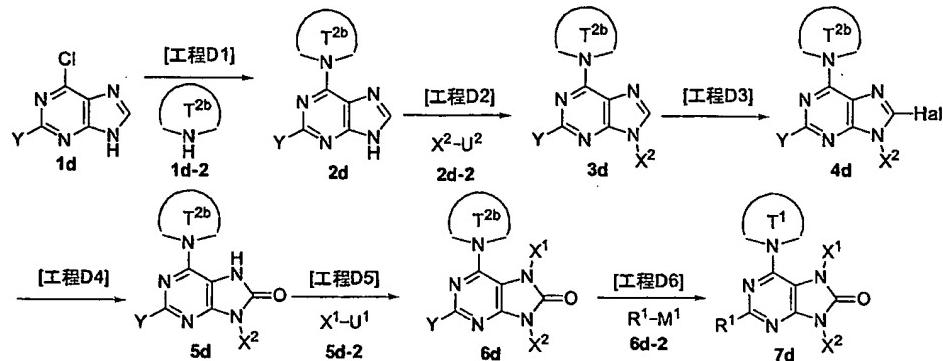
- 本工程は化合物（12 c）と化合物（12 c－2）を置換反応させることにより、
15 化合物（12 c）の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（13 c）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A [工程A 1] と同様な条件が適用できる。

なおT^{2b}が例えばt-ブキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する場合、[工程C 11] の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A [工程A 7] で示した脱保護の条件と同様な条件が適

- 20 用できる。

<製造方法D>

- 37 -



[工程D 1]

本工程は化合物（1 d）に化合物（1 d - 2）を反応させて、化合物（2 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 6】と同様な条件が適用

5 できる。

[工程D 2]

本工程は化合物（2 d）と化合物（2 d - 2）を置換反応させることにより、化合物（2 d）の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（3 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 5】と同様な条件が適用できる。

10 [工程D 3]

本工程は化合物（3 d）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（4 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 2】と同様な条件が適用できる。

[工程D 4]

本工程は化合物（4 d）の加水分解反応により、化合物（5 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 4】と同様な条件が適用できる。

[工程D 5]

本工程は化合物（5 d）の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（6 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A 1】と同様な条件が適用できる。

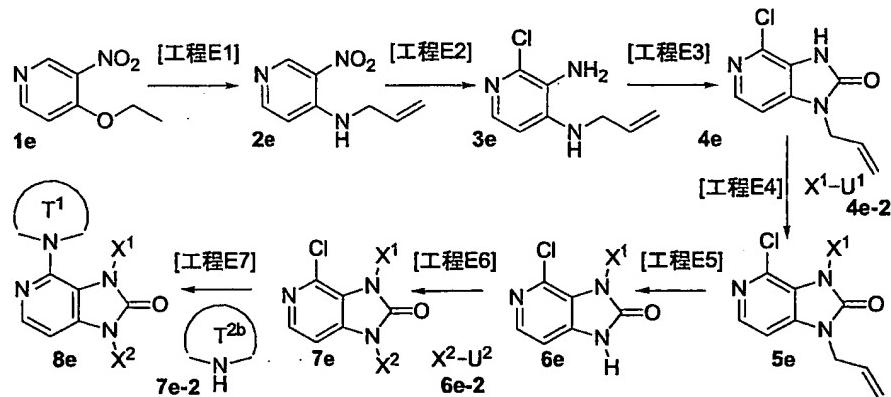
20 [工程D 6]

- 38 -

Yが塩素原子等のハロゲン基である場合、化合物（6 d）の2位に置換基を導入することができる。化合物（6 d）に化合物（6 d-2）を置換反応させることにより、化合物（6 d）の2位に置換基を導入し、化合物（7 d）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A7】と同様な条件が適用できる。なおYが
5 水素原子の場合、この工程は省かれる。

尚、【工程D1】において、例えばt-ブリトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物（1d-2）を導入した場合、【工程D6】の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A【工程A7】で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

10 <製造方法E>



[工程E1]

本工程は4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩（1e）[CAS No. 9
4602-04-7]にアリルアミンを反応させ、化合物（2e）を得る工程である。この場合、アリルアミンは化合物（1e）に対して1～20当量用いることが
好ましい。

反応温度は20°Cから150°Cで反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程E2]

- 3 9 -

本工程は化合物（2 e）をクロル化しながら、還元することにより、化合物（3 e）を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。この場合、還元剤は、化合物（2 e）に対して4～20当量用いることが好ましい。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程E 3]

本工程は化合物（3 e）を環状ウレア（4 e）に変換する工程である。反応条件としては、製造方法C [工程C 4] と同様な条件が適用できる。

[工程E 4]

10 本工程は化合物（4 e）と化合物（4 e-2）を反応させ、化合物（5 e）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A [工程A 1] と同様な条件が適用できる。

[工程E 5]

15 本工程は化合物（5 e）のアリル基を脱離させて化合物（6 e）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物（6 e）を得ることができる。

20 [工程E 6]

本工程は化合物（6 e）と（6 e-2）とを反応させることにより、化合物（6 e）の1位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（7 e）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A [工程A 5] と同様な条件が適用できる。

[工程E 7]

25 本工程は化合物（7 e）に化合物（7 e-2）を反応させて、化合物（8 e）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A [工程A 6] と同様な条件が適用

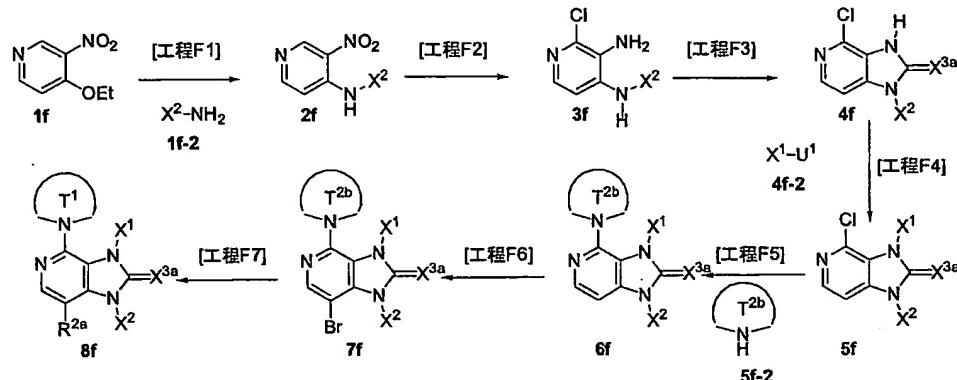
- 40 -

できる。

尚、[工程E 7]において、例えばt-ブロキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(7e-2)を導入した場合、[工程E 7]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A [工程

5 A 7]で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

< 製造方法F >



[工程F 1]

本工程は化合物(1f)に化合物(1f-2)を反応させ、化合物(2f)を得
10 る工程である。

反応温度は20°Cから150°Cで反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。この場合、化合物(1f-2)は化合物(1f)に対して5~100当量を用いることが好ましい。

[工程F 2]

本工程は化合物(2f)をクロロ化しながら、還元することにより、化合物(3f)を得る工程である。反応条件としては、製造方法E [工程E 2]と同様な条件が適用できる。

[工程F 3]

20 本工程は化合物(3f)を化合物(4f)に変換する工程である。反応条件とし

- 41 -

ては、製造方法C【工程C4】と同様な条件が適用できる。

[工程F4]

本工程は化合物(4f)の3位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5f)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A1】と同様な条件が適用できる。

5 できる。

[工程F5]

本工程は化合物(5f)に化合物(5f-2)を反応させて、化合物(6f)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A6】と同様な条件が適用できる。

10 [工程F6]

本工程は化合物(6f)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(7f)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A【工程A2】と同様な条件が適用できる。

[工程F7]

本工程は化合物(7f)に触媒および塩基の存在下、求核剤を反応させ、化合物15 (8f)を得る工程である。

求核剤としては、フェノールまたはアニリンの誘導体等を用いることができ、求核剤は化合物(7f)に対して1～3当量を用いることが好ましい。塩基としては炭酸セシウム等を用いることができ、塩基は化合物(7f)に対して1～3当量を用いることが好ましい。触媒としては塩化銅(I)等の銅触媒および2, 2, 6,

20 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタジオンを用いることができ、それぞれ0. 00 1～0. 2当量を用いることが好ましい。反応溶媒としては1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができる。反応は20℃から150℃で行うことができる。

尚、【工程F5】において、例えばt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(5f-2)を導入した場合、【工程F7】の後、統いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A【工程

- 42 -

A 7] で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

以上が本発明にかかる化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物、あるいは溶媒和物を形成してもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害

5 しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されることは言うまでもない。本発明に係る化合物（I）がフリービーとして得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

10 本発明に係る化合物（I）が化合物（I）の塩または化合物（I）の水和物として得られる場合、前記の化合物（I）のフリービーに常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）

15 は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により
20 製剤化される。
25

例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許

- 43 -

- 容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリ
- 5 スチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリ
- 10 コン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリ
- 15 マー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。
- 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセ
- 20 ルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネ
- 25 シウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア

- 44 -

末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、

- 5 等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具

- 10 体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

- 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感

- 45 -

受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1.0
00mg、好ましくは0.1-5.00mg、さらに好ましくは0.1-1.00mg
を1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg-3.00
0μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg-1.000μg/kgである。

5

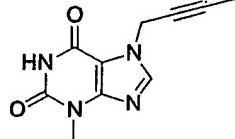
発明を実施するための最良の形態

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造するこ
とができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何
なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。なお、本実施例中に明記さ

- 10 れている「逆相系高速液体クロマトグラフィーによる精製」とは、特に記載のない
限り、アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いる逆
相系高速液体クロマトグラフィー精製を意味する。

なお、下記の化合物名の前の数字は実施例番号を示し、また該実施例番号は化合
物番号を示す。

- 15 実施例 1 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジ
ン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩
1 a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジ
オン



- 20 3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]1.00gおよびN,
N-ジメチルホルムアミド1.000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチノン55.
3mlおよび無水炭酸カリウム84.9gを加え、この反応溶液を室温にて18時
間攪拌した。反応後、反応溶液に1.000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、
白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗

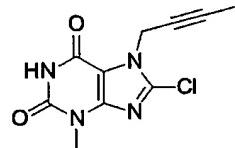
- 46 -

浄し、標記化合物 112 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 1
1.16 (br. s, 1H)

5 1 b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン
-2, 6-ジオン

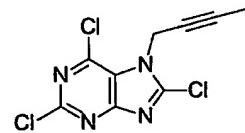


7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン
112 g を N, N-ジメチルホルムアミド 2200 ml に溶解し、これに N-クロ
10 ロコハク酸イミド 75.3 g を加え、この反応溶液を室温にて 5 時間攪拌した。反
応後、反応溶液に 2200 ml の水を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、白色沈殿物
を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記
化合物 117 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

15 δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s,
1H)

1 c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン



7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2,
20 6-ジオン 2.52 g およびオキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120°C にて 1
4 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、五塩化リン 4.15 グラムを加
え、反応溶液をさらに 120°C にて 24 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し

- 47 -

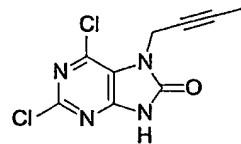
た後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：

- 5 ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物2. 40gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

1 d) 7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン



10

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン1. 0gをジメチルスルホキシド20mlに溶解し、これに酢酸ナトリウム595mgおよび炭酸水素ナトリウム366mgを加えた。この反応溶液を室温にて12時間攪拌後、反応溶液に1N塩酸水5. 0mlおよび水を80ml加えた。この反応溶液を室温で

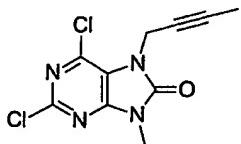
- 15 1時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物800mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H) 12.95 (br. s, 1H)

MS m/e (ESI) 257(MH⁺)

- 20 1 e) 7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-9-メチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン



- 48 -

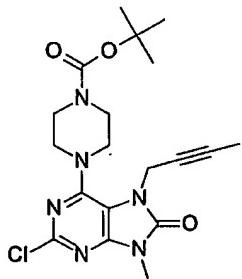
- 7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン 435 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これにヨウ化メチル 158 μl および無水炭酸カリウム 468 mg を加えた。この反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に水を 50 ml 加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 355 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33 (s, 3H) 4.76 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 271 (M⁺)

- 10 1 f) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

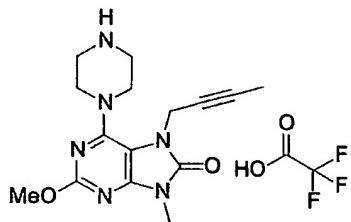


- 7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン 334 mg をアセトニトリル 5 ml に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 300 mg およびトリエチルアミン 190 μl を加え、この反応溶液を室温にて 96 時間攪拌した。反応後、反応溶液に 1N 塩酸水を 3 ml、水を 10 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、標記化合物 312 mg を得た。

- 49 -

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.47 (s, 9H) 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33–3.36 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 3.56–3.60 (m, 4H) 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)
 1 g) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.5 ml に溶解し、これに水素化ナトリウム (60–72%、油性) 5 mg を加えた。80°Cにて4時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4. 26 mg を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD)

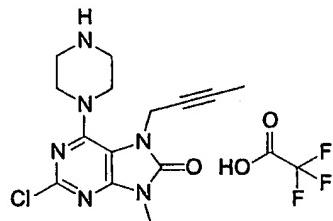
δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.41–3.45 (m, 4H) 3.60–3.64 (m, 4H)
 3.97 (s, 3H) 4.66 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 317 (M+H)⁺

実施例 2 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-

20 -1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

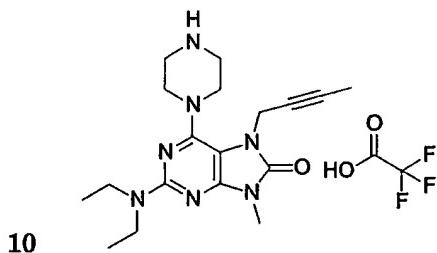
- 50 -



- 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 -
ジヒドロ - 7H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエ
ステル (化合物 1 f) 1.5 mg をトリフルオロ酢酸 1 mL に溶解し、この反応溶液
5 を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて
精製し、標記化合物 11. 07 mg を得た。

MS m/e (ESI) 321 ($M+H$)⁺

実施例 3 7 - (2 - プチニル) - 2 - ジエチルアミノ - 9 - メチル - 6 - (ピ
ペラジン - 1 - イル) - 7, 9 - ジヒドロプリン - 8 - オン トリフルオロ酢酸塩



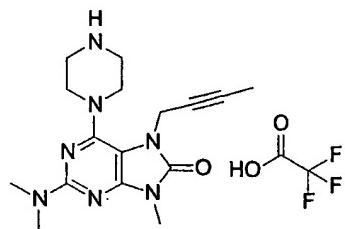
10

- 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 -
ジヒドロ - 7H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエ
ステル (化合物 1 f) 4 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 mL に溶解し、
これにジエチルアミン 50 μ L を加えた。反応溶液を 80 °C にて 4 時間攪拌後、反
15 応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5
分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記
化合物 0.63 mg を得た。

MS m/e (ESI) 358 ($M+H$)⁺

- 51 -

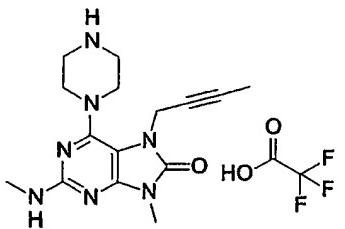
実施例4 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例3において、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8
5 -オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを10mg、ジエチルアミンの代わりにジメチルアミン
30μlを用いて実施例3と同様に処理し、標記化合物5. 96mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 330 (*M+H*)⁺

実施例5 7-(2-ブチニル)-9-メチル-2-メチルアミノ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

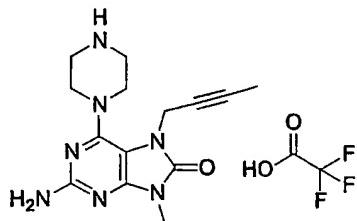


実施例4において、ジエチルアミンの代わりにメチルアミン(40%メタノール溶液)50μlを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物4. 35mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 316 (*M+H*)⁺

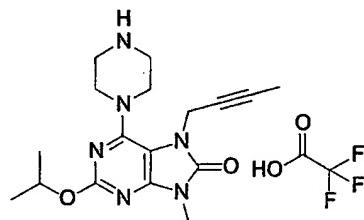
実施例6 2-アミノ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 52 -



実施例4において、ジエチルアミンの代わりにアンモニア水（28～30%）30μlを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物0.84mgを得た。

実施例7 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

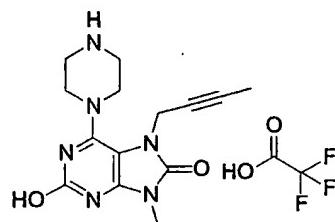


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（化合物1f）5mgをイソプロパノール0.5mlに溶解し、これに水素化ナトリウム（60～72%、油性）5mgを加えた。反応溶液を80℃にて4時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1.56mgを得た。

15 MS *m/e* (ESI) 345 (*M+H*)⁺

実施例8 7-(2-ブチニル)-2-ヒドロキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

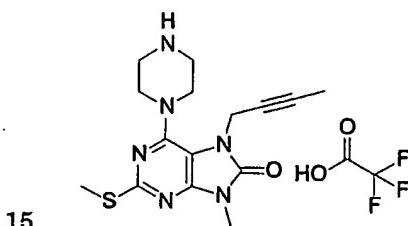
- 53 -



- 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 -
ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエ
ステル (化合物 1 f) 5 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0. 3 ml に溶解し、
5 これに 4 - メトキシベンジルアルコール 30 μl および水素化ナトリウム (60 -
72%、油性) 5 mg を加えた。反応溶液を 80°C にて 4 時間攪拌後、反応溶液に
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を
濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃
縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1 . 5
10 6 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 303 (M+H)⁺

実施例 9 7 - (2 - プチニル) - 2 - メチルスルファニル - 9 - メチル - 6 -
(ピペラジン - 1 - イル) - 7, 9 - ジヒドロプリン - 8 - オン トリフルオロ酢
酸塩



15

- 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 -
ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエ
ステル (化合物 1 f) 5 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0. 3 ml に溶解し、

- 54 -

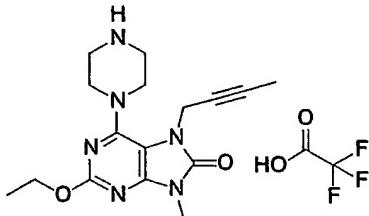
これにメチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）50μlおよび無水炭酸カリウム5mgを加えた。反応溶液を60°Cにて4時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。

- 5 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1. 87mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 333 (*M*+H)⁺

実施例10 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

10



- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル（化合物1f）15mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、これにエタノール300μlおよび炭酸セシウム15mgを加えた。反応溶液を70°Cにて12時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物8. 50mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

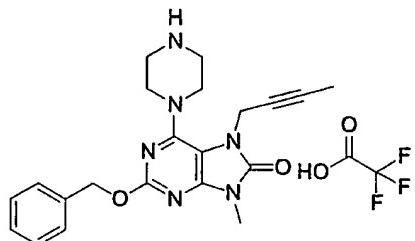
- δ 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.40 (s, 3H) 3.47 (m, 4H) 3.65 (m, 4H) 4.44 (2H, J=7.0Hz, 2H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 331 (*M*+H)⁺

実施例11 2-ベンジルオキシ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピ

- 55 -

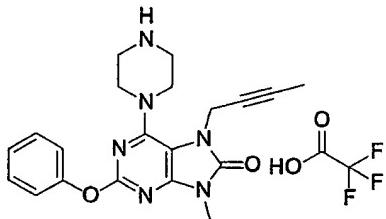
ペラジン-1-イル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 10において、エタノールの代わりにベンジルアルコール $30\mu\text{l}$ を用いて実施例 10と同様に処理し、標記化合物 11. 28 mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 393 ($M+H$)⁺

実施例 12 7-(2-ブチニル)-9-メチル-2-フオノキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

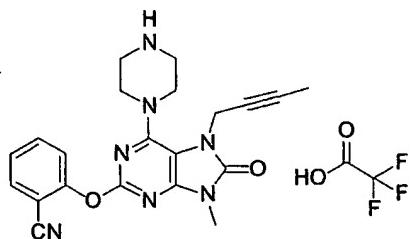


実施例 10において、エタノールの代わりにフェノール 20 mg を用いて実施例 10と同様に処理し、標記化合物 11. 83 mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 ($M+H$)⁺

実施例 13 2-[7-(2-ブチニル)-9-メチル-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

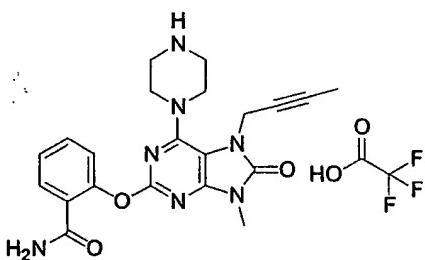
- 56 -



実施例 10において、エタノールの代わりに2-シアノフェノール1.0 mgを用いて実施例 10と同様に処理し、標記化合物 11. 83 mgを得た。

MS m/e (ESI) 404 ($M+H$)⁺

- 5 実施例 14 2-[7-(2-ブチニル)-9-メチル-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



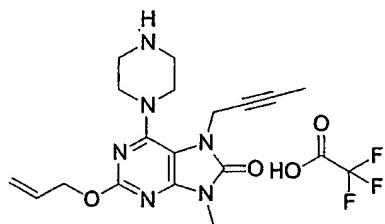
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-10 ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 8 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、これにサリチルアミド 1.0 mg および炭酸セシウム 1.0 mg を加えた。反応溶液を 80 °C にて 14 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1, 5.4 mg を得た。

MS m/e (ESI) 422 ($M+H$)⁺

- 実施例 15 2-アリルオキシ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペ

- 57 -

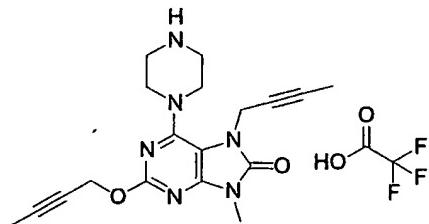
ラジン-1-イル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 14において、サリチルアミドの代わりにアリルアルコール $30\mu\text{l}$ を用いて実施例 14と同様に処理し、標記化合物 1.20mg を得た。

5 MS m/e (ESI) $343(\text{M}+\text{H})^+$

実施例 16 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

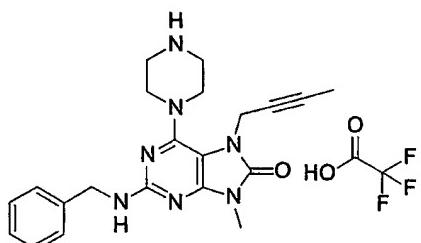


10 実施例 14において、サリチルアミドの代わりに2-ブチニル-1-オール $30\mu\text{l}$ を用いて実施例 14と同様に処理し、標記化合物 1.20mg を得た。

MS m/e (ESI) $355(\text{M}+\text{H})^+$

実施例 17 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

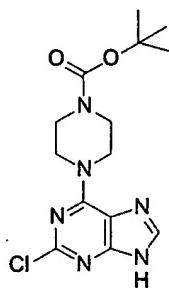
- 58 -



- 4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 15 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、これにベンジルアミン 50 μl を加えた。反応溶液を 70°C にて 12 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 9, 7.8 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 392 ($M+H$)⁺

- 10 実施例 18 2-クロロ-9-メチル-7-(2-ペンチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩
18 a) 4- (2-クロロ-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



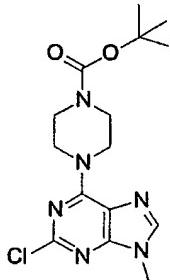
- 15 2, 6-ジクロロプリン [CAS No. 5451-40-1] 5.0 g をアセトニトリル 70 ml に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.93 g およびトリエチルアミン 4.1 ml を加え、反応溶液を室温にて 2

- 59 -

2時間攪拌した。反応溶液に水を200m1加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を8.5g得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.43 (s, 9H) 3.32 (m, 4H) 3.46 (m, 4H) 8.16 (s, 1H) 13.21 (br. s, 1H)
18 b) 4-(2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

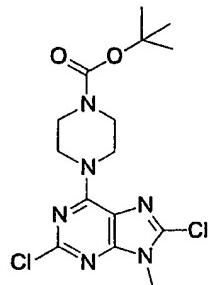


4-(2-クロロ-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t
10-ブチルエステル 6.62 g を N, N-ジメチルホルムアミド 66 m1 に溶解し、これにヨウ化メチル 1.34 m1 および無水炭酸カリウム 3.51 g を冰浴中にて加えた。室温にて反応溶液を5時間攪拌後、反応溶液に1N塩酸 5 m1、水 200 m1 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を固体として 7.40 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.43 (s, 9H) 3.32 (m, 4H) 3.46 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 8.18 (s, 1H)
18 c) 4-(2,8-ジクロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

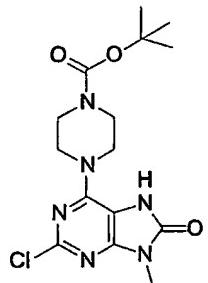
- 60 -



4-(2-chloro-9-methyl-9H-pyrirolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)piperazine-1-carbonyl tert-butyl ester 7. 3 g を N,N-ジメチルホルムアミド 70 ml に溶解し、これに N-クロロコハク酸イミド 2.9 g を加え、反応溶液を室温にて 5 23 時間攪拌した。反応溶液に 260 ml の水を加え、室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 8.6 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.43 (s, 9H) 3.16 (m, 4H) 3.47 (m, 4H) 3.64 (s, 3H)
10 1.8 d) 4-(2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-pyrirolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)piperazine-1-carbonyl tert-butyl ester



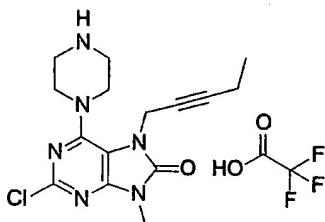
4-(2,8-dichloro-9-methyl-9H-pyrirolo[4,3-d]pyrimidin-6-yl)piperazine-1-carbonyl tert-butyl ester 1.0 g をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、これに酢酸ナトリウム 425 mg および炭酸水素ナトリウム 326 mg を加えた。120 °C にて反応溶液を 22 時間攪拌後、反応溶液に 1N 塩酸水 5.0 m

- 61 -

1、水を80m1加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を200mgを得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d6)

δ 1.44 (s, 9H) 3.22 (s, 3H) 3.42 (m, 4H) 3.54 (m, 4H) 11.20 (br. s, 1H)
 18 e) 2-クロロ-9-メチル-7-(2-ペンチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



10 4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg をN, N-ジメチルホルムアミド 0.2m1 に溶解し、これに1-プロモ-2-ペンチン 1.5 μ l および無水炭酸カリウム 5 mg を加え、室温にて反応溶液を12時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1. 9.3 mgを得た。

15

¹H-NMR (CD₃OD)

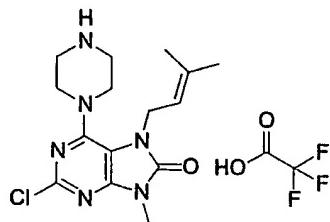
δ 1.09 (t, J=7.6Hz, 3H) 2.20 (br. q, J=7.6Hz, 2H) 3.40 (s, 3H) 3.43 (m, 4H) 3.61 (m, 4H) 4.72 (br. s, 2H)

MS m/e (ESI) 335 (M+H)⁺

実施例 19 2-クロロ-9-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-6-

- 62 -

(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オントリフルオロ酢酸塩



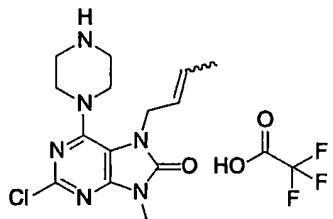
実施例 18 e)において、1-プロモ-2-ペンチンの代わりに1-プロモ-3
5 メチル-2-ブテン $15\mu l$ を用いて実施例 18 e)と同様に処理し、標記化合物 1. 25 mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.71 (br. s, 3H) 1.80 (br. s, 3H) 3.35 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.57 (m, 4H)
4.56 (br. s, 2H) 5.23 (br. s, 1H)

10 MS *m/e* (ESI) 337 (M+H)⁺

実施例 20 7-(2-ブテニル)-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オントリフルオロ酢酸塩



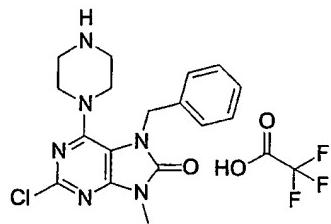
実施例 18 e)において、1-プロモ-2-ペンチンの代わりに1-プロモ-2
15 ブテン $15\mu l$ を用いて実施例 18 e)と同様に処理し、標記化合物 1. 84 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 323 (M+H)⁺

実施例 21 7-ベンジル-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イ

- 63 -

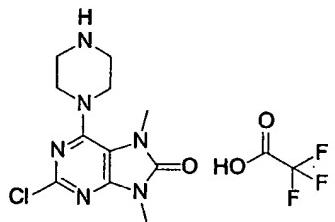
ル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 18 e)において、1-ブロモ-2-ペンチンの代わりにベンジルプロマイド $15 \mu\text{l}$ を用いて実施例 18 e)と同様に処理し、標記化合物 2, 91mgを得た。

MS m/e (ESI) 359 ($M + H$)⁺

実施例 22 2-クロロ-7, 9-ジメチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 10 4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 18 d) 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、これにヨードメタノン $25 \mu\text{l}$ および無水炭酸カリウム 15 mg を加えた。室温にて反応溶液を 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.0. 01 mgを得た。

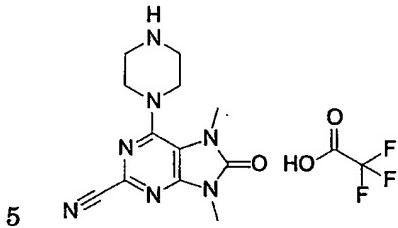
¹H-NMR (CD₃OD)

- 64 -

δ 3.44 (s, 3H) 3.45 (m, 4H) 3.59 (s, 3H) 3.64 (m, 4H)

MS m/e (ESI) 283 ($M+H$)⁺

実施例 23 7, 9-ジメチル-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩



4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (化合物 18 d)

20 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 mL に溶解し、これにヨードメタノン 30 μ L および無水炭酸カリウム 15 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた残渣の半量をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解し、これにシアノ化ナトリウム 1.5 mg を加えた。反応溶液を 100°C にて 14 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌

- 10 間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた残渣の半量をジメチルスルホキシド 0.3 mL に溶解し、これにシアノ化ナトリウム 1.5 mg を加えた。反応溶液を 100°C にて 14 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌
- 15 後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィグラフィーにて精製し、標記化合物 3, 4.3 mg を得た。

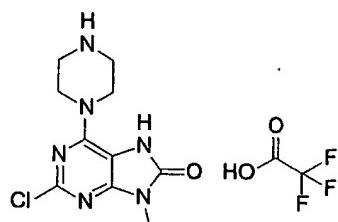
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 3.48 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.66 (m, 4H)

MS m/e (ESI) 274 ($M+H$)⁺

- 20 実施例 24 2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 65 -



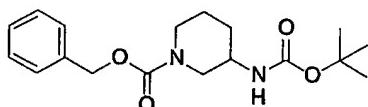
4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 18 d)
8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 5. 08 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 269 (*M*+*H*)⁺

実施例 25 ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

25 a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル

10



ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24. 3 g、トリエチルアミン 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (30% トルエン溶液) 88 g を 30 分かけて滴下した。反応溶液を濾過して不溶物を除き、15 濾液をさらに少量のシリカゲルを通して濾過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に 5 M 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 20 30. 9 gを得た。

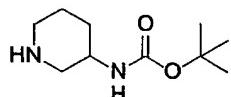
- 66 -

この残渣 3.0 g、ジフェニルリン酸アジド 2.4. 5 ml、トリエチルアミン 1.5. 9 ml、t-ブータノール 25.0 ml の混合物を室温で 1. 5 時間攪拌し、さらに 1 00°C の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル-ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 2.1. 4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13
10 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

2.5 b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

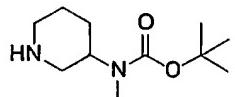


3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエス
テル 1.0 g、10% パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を
15 水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮乾固して標記
化合物 6.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-
2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

20 実施例 2.6 N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブ
チルエステル



3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエス
テル (化合物 2.5 a) 3.3 g、ヨウ化メチル 0.75 ml、N, N-ジメチルホ

- 67 -

ルムアミド 20 ml の混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム（60%油性）0.4 g を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10–20%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、
5 3.04 g の油状物を得た。この全量とエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮して標記化合物 1. 82 g を得た。

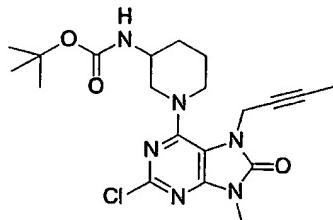
¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48–1.64 (m, 2H) 1.72–1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz,
10 1H) 2.60 (t, J=12Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74–3.02 (m, 2H) 3.86 (br. s, 1H)

実施例 27 6 – (3–アミノ–ピペリジン–1–イル) – 7 – (2–ブチニル)

– 2 – クロロ – 9 – メチル – 7, 9 – ジヒドロプリン – 8 – オン トリフルオロ酢酸塩

27 a) [1 – [7 – (2 – ブチニル) – 2 – クロロ – 9 – メチル – 8 – オキソ –
15 8, 9 – ジヒドロ – 7 H – プリン – 6 – イル] ピペラジン – 3 – イル] カルバミン
酸 t – ブチルエステル



7 – (2 – ブチニル) – 2, 6 – ジクロロ – 9 – メチル – 7, 9 – ジヒドロプリ
ン – 8 – オン (化合物 1 e) 100 mg をアセトニトリル 1. 5 ml に溶解し、こ
20 れにピペリジン – 3 – イル – カルバミン酸 t – ブチルエステル (化合物 25 b)
111 mg およびトリエチルアミン 77 μl を加えた。室温で反応溶液を 24 時間
攪拌後、6 ml の水を加えた。室温で反応溶液を 30 分攪拌後、沈殿物を濾過、得

- 68 -

られた白色個体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を 8.8 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

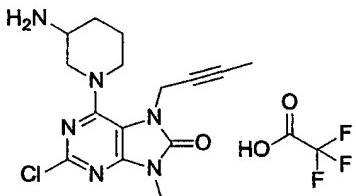
δ 1.37 (s, 9H) 1.57–1.91 (m, 4H) 1.76 (t, J= 2.3Hz, 3H) 2.72 (m, 1H) 2.87

(m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.50–3.63 (m, 3H) 4.55 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 4.64

5 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.5Hz, 1H)

27 b) 6–(3–アミノ–ピペリジン–1–イル)–7–(2–ブチニル)–2

–クロロ–9–メチル–7, 9–ジヒドロプリン–8–オン トリフルオロ酢酸塩

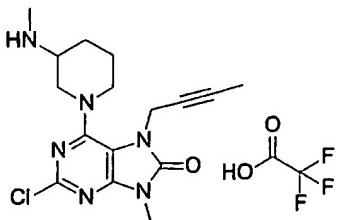


[1–[7–(2–ブチニル)–2–クロロ–9–メチル–8–オキソ–8, 9

10 –ジヒドロ–7 H–プリン–6–イル] ピペラジン–3–イル] カルバミン酸 t
–ブチルエステル 1.5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて
5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標
記化合物 7. 23 mg を得た。

MS m/e (ESI) 335 (M+H)⁺

15 実施例 28 7–(2–ブチニル)–2–クロロ–9–メチル–6–(3–メチル
アミノ–ピペリジン–1–イル)–7, 9–ジヒドロプリン–8–オン トリフル
オロ酢酸塩



実施例 27 a) において、(ピペリジン–3–イル) カルバミン酸 t–ブチル

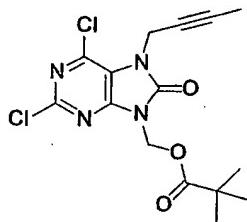
- 69 -

エステルの代わりにメチル(ピペラジン-3-イル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル(化合物26)を用い、実施例27と同様に処理することにより、標記化合物4. 1.6mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 349 (*M+H*)⁺

- 5 実施例29 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

29a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル]メチルエステル



10

7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン(化合物1d) 1.93mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、これに2, 2-ジメチルプロピオン酸 クロロメチルエステル1.63μlおよび無水炭酸カリウム1.56mgを加えた。室温にて反応夜液を18時間攪拌後、反応溶液に

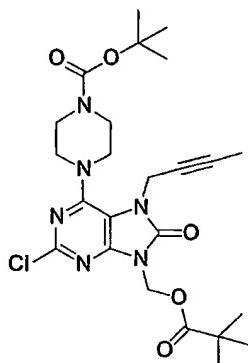
- 15 飽和塩化アンモニウム水溶液を5ml加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を4.34mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.20 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.94 (s, 2H)

- 20 29b) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

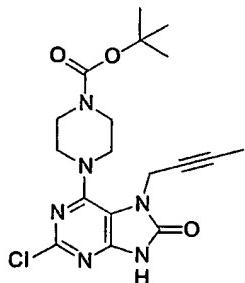
- 70 -



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] メチルエステル 4.34 mg をアセトニトリル 4 ml に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.25 mg およびトリエチルアミン 2.43 μl を加えた。室温にて反応溶液を 2.2 時間攪拌後、反応溶液に 1 N 塩酸水を 3 ml、水を 1.0 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を 6.60 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ 1.20 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.40 (m, 4H) 3.60 (m, 4H) 4.64 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.88 (s, 2H)
29 c) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



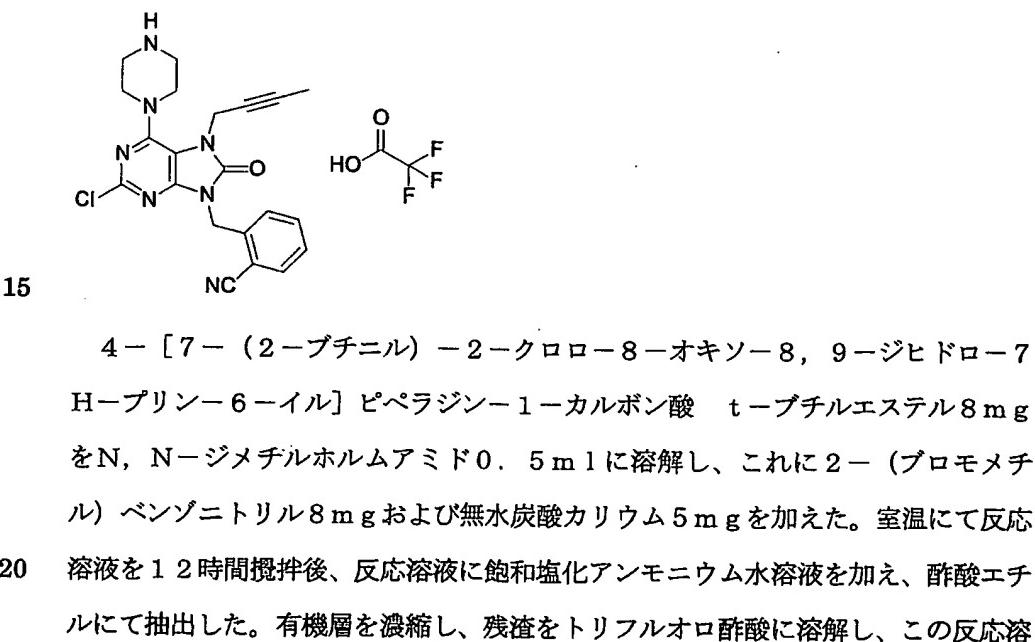
15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2, 2-ジメチルプロピオニ

- 71 -

ルオキシメチル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6.65 mg をメタノール 5 ml、テトラヒドロフラン 3 ml の混合溶媒に溶解し、これに水素化ナトリウム (60 - 72 %、油性) 6.1 mg を加えた。室温にて反応溶液を 3 時間攪拌後、反応溶液に 5 1 N 塩酸水 3 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、標記化合物を 2.94 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H)
4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)
2.9 d) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 8 - オキソ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロプリン - 9 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



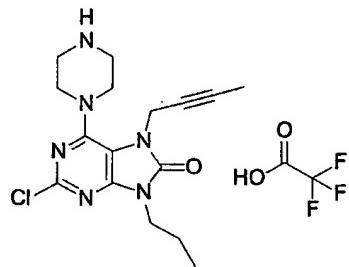
- 72 -

液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4. 36mgを得た。

MS m/e (ESI) 422 ($M+H$)⁺

実施例30 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)

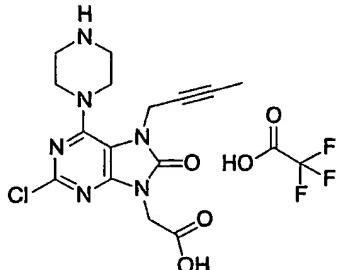
- 5 -9-プロピル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例29d)において、2-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに3-ヨードプロパン20μlを用いて実施例29d)と同様に処理し、標記化合物3. 71mgを得た。

10 MS m/e (ESI) 349 ($M+H$)⁺

実施例31 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩



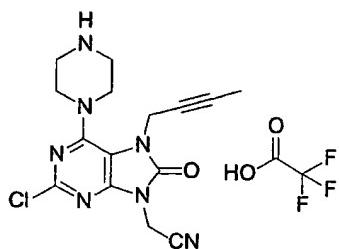
実施例29d)において、2-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにブロモ酢酸t-ブチルエステル20μlを用いて実施例29d)と同様に処理し、標記化合物3. 55mgを得た。

MS m/e (ESI) 365 ($M+H$)⁺

実施例32 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジ

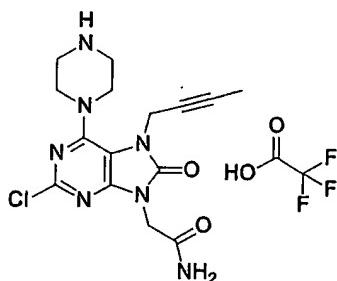
- 73 -

シ-1-イル) - 7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩



- 実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにプロモアセトニトリル 20 μl を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 4. 74 mgを得た。MS m/e (ESI) 346 ($M+H$)⁺

実施例 33 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩



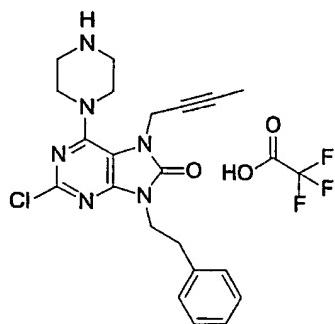
10

- 実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに 2-プロモアセトアミド 5 mg を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 4. 71 mgを得た。

MS m/e (ESI) 364 ($M+H$)⁺

- 15 実施例 34 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2-フェニルエチル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

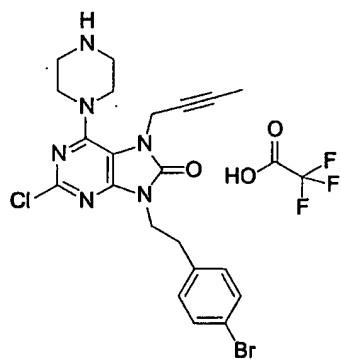
- 74 -



実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに(2-プロモエチル)ベンゼン 20 μ l を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 5. 1.2 mgを得た。

- 5 MS *m/e* (ESI) 411 ($M + H$)⁺

実施例35 9-[2-(4-ブロモフェニル)-エチル]-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

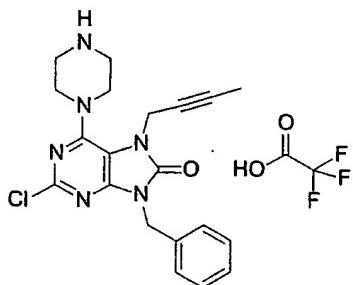


- 10 実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにメタンスルfonyl酸 2-(4-プロモフェニル)エチルエステル 1.0 mg を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 1.56 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 491(M+H)⁺

- 実施例 3 6 9-ベンジル-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オントリフルオロ酢酸塩

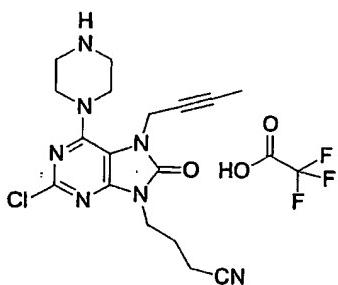
- 75 -



実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにベンジルプロマイド $20\mu l$ を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 1. 2.3 mgを得た。

5 MS m/e (ESI) 397 ($M+H$)⁺

実施例 37 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロブリソ-9-イル]ブチロニトリル トリフルオロ酢酸塩

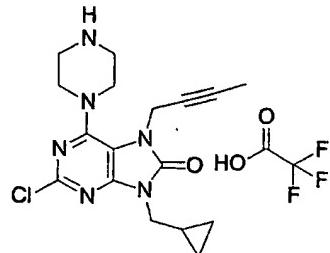


10 実施例 29 d)において、2-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに4-クロロブチロニトリル $20\mu l$ を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 5. 8.0 mgを得た。

MS m/e (ESI) 374 ($M+H$)⁺

15 実施例 38 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-シクロブロピルメチル-6- (ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロブリソ-8-オン トリフルオロ酢酸塩

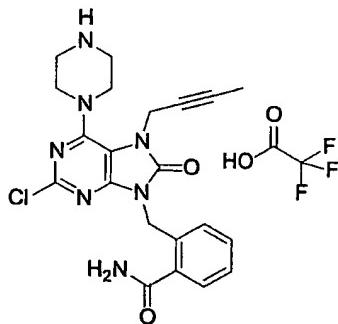
- 76 -



実施例 29 d)において、2-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにブロモメチルシクロプロパン 20 μl を用いて実施例 29 d)と同様に処理し、標記化合物 0.83 mg を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 361 (M+H)⁺

実施例 39 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩



10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (化合物 29 c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これに 2-ブロモメチルベンゾニトリル 20 μl および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。室温にて反応溶液を 48 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をメタノール 0.25 ml、テトラヒドロフラン 0.25 ml に溶解し、これにアンモニア水 0.5 ml および 30% 過酸化水素水 0.3 ml を加えた。室温にて反応溶液を 12 時間攪

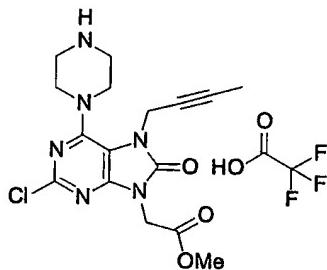
15

- 77 -

拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1. 15mgを得た。

MS m/e (ESI) 440 ($M+H$)⁺

- 5 実施例40 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]酢酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩



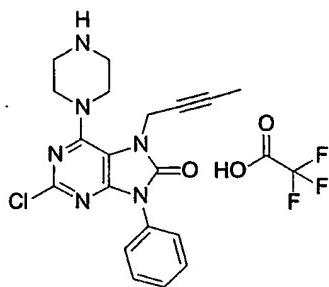
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7
10 H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物29c) 8mgをN, N-ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解し、これにブロモアセトニトリル20μlおよび無水炭酸カリウム8mgを加えた。室温にて反応溶液を18時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール0.5mlに溶解し、これに炭酸セシウム10mgを加えた。70℃で反応溶液を18時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物2. 85mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 ($M+H$)⁺

- 20 実施例41 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

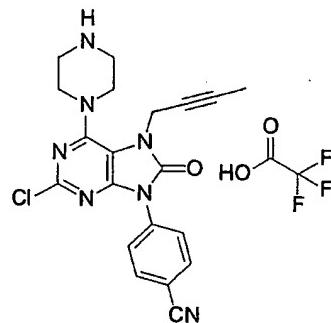
○○○

- 78 -



- 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7
H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル (化合物 29c) 8 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 0. 3 ml に溶解し、これにフ
5 ェニルボロン酸 10 mg および酢酸銅 (II) 5 mg、ピリジン 100 μl を加えた。
50 °C にて反応溶液を 18 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を
加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢
酸に溶解した。この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速
液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3. 43 mg を得た。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃)
 δ 1.87 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.83 (q, J=2.0Hz, 2H) 7.
53-7.65 (m, 5H)
- MS m/e (ESI) 383 (M+H)⁺
- 実施例 4 2 4 - [7 - (2 - プチニル) - 2 - クロロ - 8 - オキソ - 6 - (ピペ
15 ラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロプリン - 9 - イル] ベンゾニトリル トリ
フルオロ酢酸塩

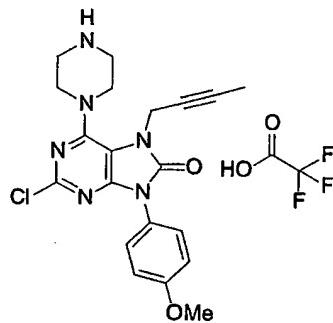
- 79 -



実施例 4 1において、フェニルボロン酸の代わりに4-シアノフェニルボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 4 1と同様に処理し、標記化合物 1. 57 mgを得た。

MS m/e (ESI) 408 ($M+H$)⁺

- 5 実施例 4 3 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(4-メトキシフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

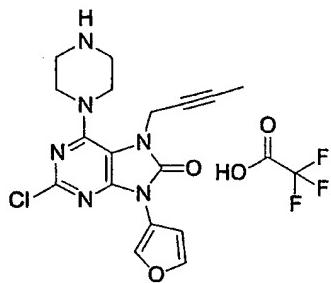


実施例 4 1において、フェニルボロン酸の代わりに4-メトキシフェニルボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 4 1と同様に処理し、標記化合物 3. 00 mgを得た。

MS m/e (ESI) 413 ($M+H$)⁺

- 実施例 4 4 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(フラン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

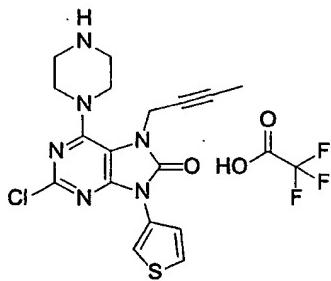
- 80 -



実施例 4 1において、フェニルボロン酸の代わりに3-フランボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 4 1と同様に処理し、標記化合物 1. 2 3 mgを得た。

MS m/e (ESI) 373 ($M+H$)⁺

- 5 実施例 4 5 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(チオフェン-3-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

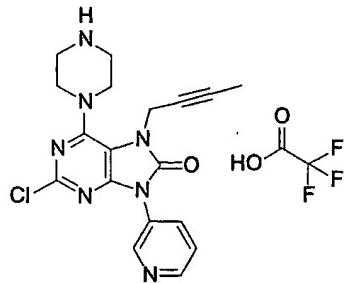


- 実施例 4 1において、フェニルボロン酸の代わりに3-チオフェンボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 4 1と同様に処理し、標記化合物 3. 5 7 mgを得た。

MS m/e (ESI) 389 ($M+H$)⁺

- 実施例 4 6 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

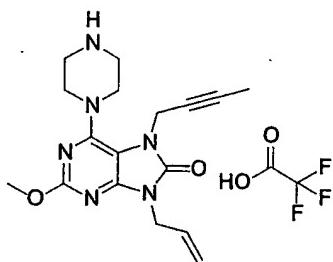
- 81 -



実施例4.1において、フェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸1.0 mgを用いて実施例4.1と同様に処理し、標記化合物3.44mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 384 (*M*+H)⁺

5 実施例4.7 9-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(化合物2.9c) 8mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.3mlに溶解し、これにアリルブロマイド20μlおよび無水炭酸カリウム8mgを加えた。室温にて反応溶液を18時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール0.5mlに溶解し、これに炭酸セシウム10mgを加えた。70℃で反応溶液を18時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.72mgを得た。

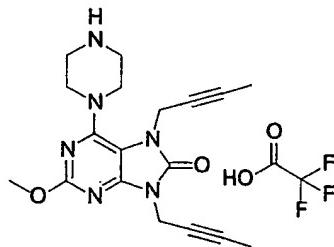
- 82 -

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.47 (m, 4H) 3.67 (m, 4H) 4.00 (s, 3H) 4.52 (dt, J=5.6, 1.6Hz, 2H) 4.71 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.20 (dm, J=16.8Hz, 1H) 5.24 (dm, J=9.6Hz, 1H) 6.00 (ddt, J=16.8, 9.6, 5.6Hz, 1H)

5 MS m/e (ESI) 343 (M+H)⁺

実施例 4 8 7, 9-ジ-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

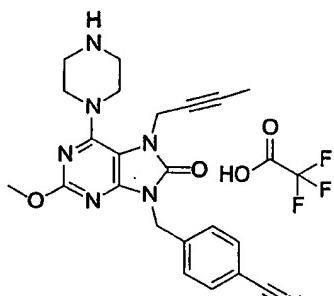


実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりに1-プロモ-2-ブチニル 20

10 μ 1を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 1. 99 mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 (M+H)⁺

実施例 4 9 4-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



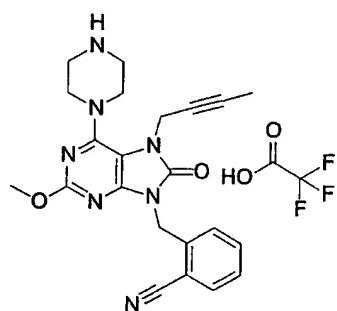
15

実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりに4-シアノ-ベンジルプロマイド 1.5 mg を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 5. 36 mgを得た。

- 83 -

MS m/e (ESI) 418 ($M+H$)⁺

実施例 5 0 2-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩



5

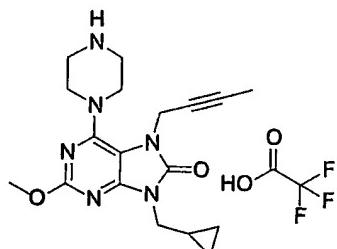
実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりに2-シアノ-ベンジルプロマイド 1.5 mg を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 5. 51 mgを得た。

MS m/e (ESI) 418 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CD₃OD)

10 δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.47 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.46-7.81 (m, 4H)

実施例 5 1 7-(2-ブチニル)-9-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オントリフルオロ酢酸塩



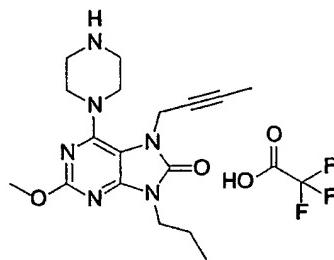
15

実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりにプロモメチルシクロプロパン 2.5 μl を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 2. 46 mgを得た。

- 84 -

MS m/e (ESI) 357 ($M+H$)⁺

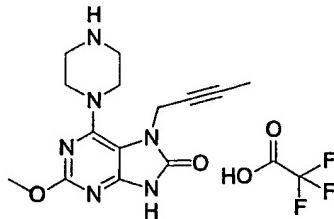
実施例 5 2 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



5 実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりに1-ヨードプロパン 25 μ l を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 3. 90 mgを得た。

MS m/e (ESI) 345 ($M+H$)⁺

実施例 5 3 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

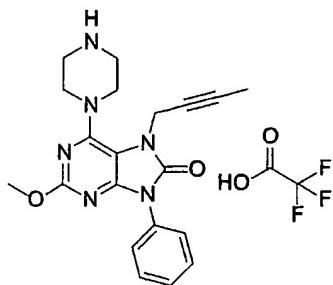


10 実施例 4 7において、アリルプロマイドの代わりにプロパルギルプロマイド 25 μ l を用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物 2. 63 mgを得た。

MS m/e (ESI) 303 ($M+H$)⁺

実施例 5 4 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

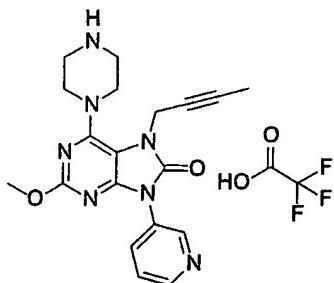
- 85 -



- 4-[7-(2-propynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-pyrazino[1,2-f]quinolin-1(2H)-yl]butanoic acid trifluoroethyl ester (化合物 29c) 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.3 mL に溶解し、これに
 5 フェニルボロン酸 10 mg および酢酸銅 (II) 5 mg、ピリジン 100 μ L を加えた。40°C にて反応溶液を 18 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール 0.5 mL に溶解し、これに炭酸セシウム 10 mg を加えた。70°C で反応溶液を 18 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反
 10 応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2, 88 mg を得た。

MS m/e (ESI) 379 ($M+H$)⁺

- 実施例 55 7-(2-propynyl)-2-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,9-dihydro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-pyrazino[1,2-f]quinolin-1(2H)-one trifluoroacetyl ester
 15 ルオロ酢酸塩

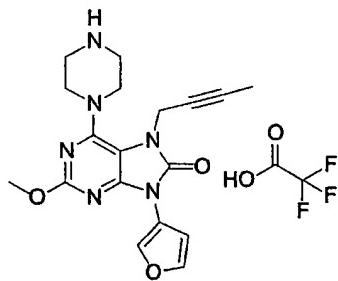


- 86 -

実施例 5 4において、フェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 5 4と同様に処理し、標記化合物 2. 2.9 mgを得た。

MS m/e (ESI) 380 ($M+H$)⁺

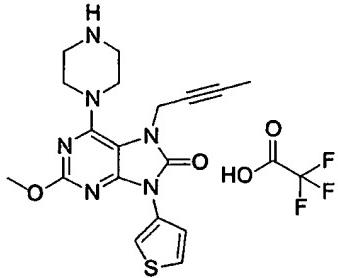
- 実施例 5 6 7-(2-ブチニル)-9-(フラン-3-イル)-2-メトキシ-5-[(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン]トリフルオロ酢酸塩



実施例 5 4において、フェニルボロン酸の代わりにフラン-3-ボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 5 4と同様に処理し、標記化合物 2. 1.9 mgを得た。

10 MS m/e (ESI) 369 ($M+H$)⁺

- 実施例 5 7 7-(2-ブチニル)-9-(チオフェン-3-イル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン]トリフルオロ酢酸塩

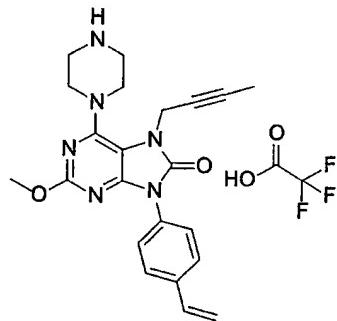


- 15 実施例 5 4において、フェニルボロン酸の代わりにチオフェン-3-ボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 5 4と同様に処理し、標記化合物 3. 1.8 mgを得た。

- 87 -

MS *m/e* (ESI) 385 (*M+H*)⁺

実施例 5 8 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(4-ビニルフェニル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

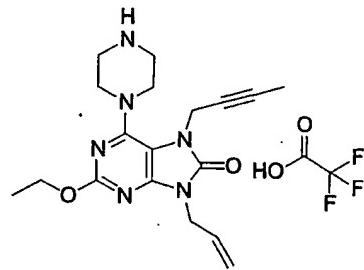


5

実施例 5 4において、フェニルボロン酸の代わりに4-ビニルフェニルボロン酸 1.0 mg を用いて実施例 5 4と同様に処理し、標記化合物 3. 1.2 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 405 (*M+H*)⁺

実施例 5 9 9-アリル-7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



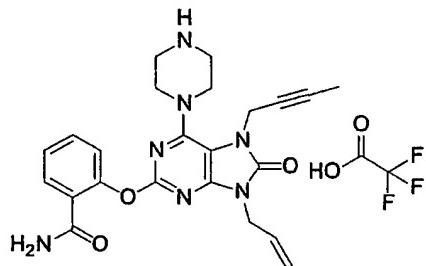
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (化合物 29c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0. 5 ml に溶解し、これにアリルブロマイド 20 μl および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0. 5 ml に溶解し、

- 88 -

これに炭酸セシウム 1.0 mg を加えた。反応溶液を 80 °C で 14 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4. 2.1 mg を得た。

5 MS m/e (ESI) 356 ($M+H$)⁺

実施例 6 0 2-[9-アリル-7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



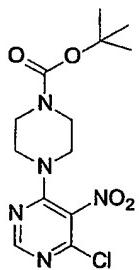
10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 29c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 mL に溶解し、これにアリルプロマイド 20 μL および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣を 1-メチル-2-ピロリドン 0.5 mL に溶解した。これにサリチルアミド 1.0 mg および炭酸セシウム 1.0 mg を加えた。反応溶液を 80 °C で 14 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1. 6.9 mg を得た。

15 20 MS m/e (ESI) 448 ($M+H$)⁺

実施例 6 1 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 89 -

61 a) 4-(6-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1
カルボン酸 t-ブチルエステル

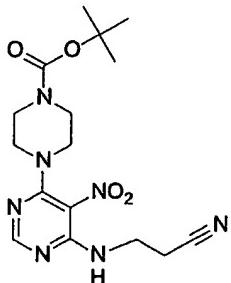


4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン [CAS No. 4316-93-5] 2.0 g をアセトニトリル 30 mL に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.92 g およびトリエチルアミン 2.1 mL を加えた。室温にて反応溶液を 14 時間攪拌後、反応溶液に水を 30 mL 加えた。室温で反応溶液を 30 分攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を 2.94 g 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.48 (s, 9H) 3.54-3.61 (m, 8H) 8.39 (s, 1H)

61 b) 4-[6-(2-シアノ-エチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



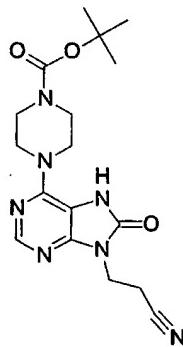
15 4-(6-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.0 g をアセトニトリル 30 mL に溶解し、これに 3-アミノプロピオニトリル 0.71 mL およびトリエチルアミン 1.58 mL を

- 90 -

加えた。室温にて反応溶液を14時間攪拌後、反応溶液に水を60mlを加えた。

反応溶液を室温で30分攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた黄色固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を1.97g得た。

- 61c) 4-[9-(2-シアノーエチル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H
5-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 4-[6-(2-シアノーエチルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0g をテトラヒドロフラン 12ml に溶解し、これに 10% パラジウムカーボン粉末（含水品）を 200mg
10 加えた。水素雰囲気下、室温にて反応溶液を 20 時間攪拌後、不溶物を濾過して除き、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル 30ml に溶解し、これに炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル 1.13g を加えた。室温で反応溶液を 5 時間攪拌後、反応溶液に 40ml の水を加え、反応溶液を 40ml まで減圧下濃縮し、沈殿物を濾取した。得られた固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を 623mg 得た。得られた一部を NMR 分析用にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。

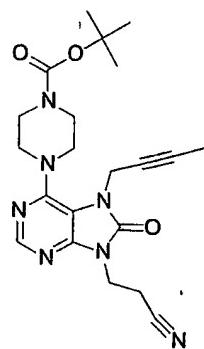
¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.51 (s, 9H) 2.97 (t, J=6.8Hz, 2H) 3.61 (m, 4H) 3.73 (m, 4H) 4.25 (t, J=6.8Hz, 2H) 8.27 (s, 1H) 10.90 (br. s, 1H)

- 20 61d) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(2-シアノーエチル)-8-オキソ-

- 91 -

8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

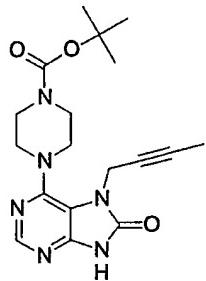


4-[9-(2-シアノ-エチル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.23 mg を、
 N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 3.00 mg
 および 1-プロモ-2-ブチン 0.18 ml 加えた。室温で反応溶液を 19 時間攪拌後、反応溶液に水 2.0 ml、1 N 塩酸 5 ml を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 4.84 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.51 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.36 (m, 4H) 3.62 (m, 4H) 4.27 (t, J=7.2Hz, 2H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.37 (s, 1H)
 15 6.1 e) 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

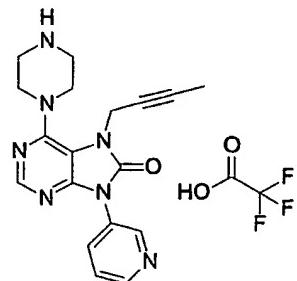
- 92 -



4-[7-(2-ブチニル)-9-(2-アミノエチル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 22 g をエタノール 20 ml に溶解し、これに水素化ナトリウム (65 %、油性) 344 mg をゆっくりと加えた。室温で反応溶液を 72 時間攪拌後、反応溶液に水 50 ml、1 N 塩酸 10 ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物を 1. 25 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

10 δ 1.51 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.36 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.38 (s, 1H)
61 f) 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



15 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.2 mg を N, N-

- 93 -

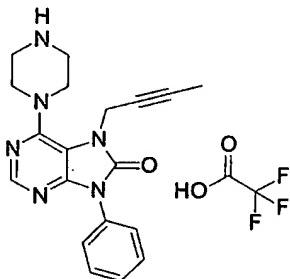
ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにピリジン-3-ボロン酸 1.0 m

g および酢酸銅 (II) 5 mg、ピリジン 50 μ l を加えた。反応溶液を室温にて 1
20 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、
残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。

- 5 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6. 71 mg を
得た。

MS m/e (ESI) 350 ($M+H$)⁺

実施例 6 2 7-(2-ブチニル)-9-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

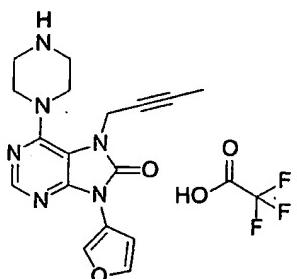


10

実施例 6 1 f)において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸
1.0 mg を用い、実施例 6 1 f)と同様に処理し、標記化合物を 6. 94 mg 得た。

MS m/e (ESI) 349 ($M+H$)⁺

実施例 6 3 7-(2-ブチニル)-9-(フラン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

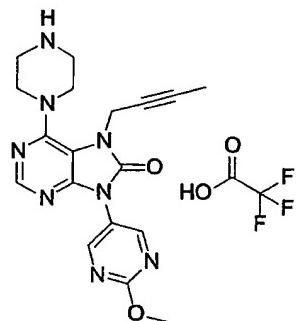


- 94 -

実施例 6 1 f)において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりにフラン-3-ボロン酸 10 mg を用い、反応温度を 50°C で実施例 6 1 f)と同様に処理し、標記化合物を 1.28 mg 得た。

MS *m/e* (ESI) 339 (*M+H*)⁺

5 実施例 6 4 7-(2-ブチニル)-9-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 6 1 f)において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりに 2-メトキシ-5
10 ピリミジンボロン酸 10 mg を用い、反応温度を 50°C、反応時間を 48 時間に
して実施例 6 1 f)と同様に処理し、標記化合物を 2.52 mg 得た。

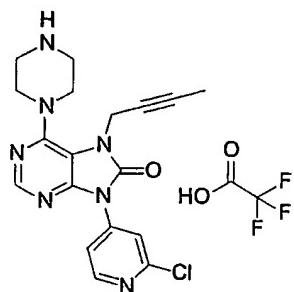
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.87 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.13 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.0Hz, 2H) 8.45 (s, 1H) 8.95 (s, 2H)

15 MS *m/e* (ESI) 381 (*M+H*)⁺

実施例 6 5 7-(2-ブチニル)-9-(2-クロロピリジン-4-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 95 -



実施例 6 1 f)において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりに2-クロロピリジン-4-ボロン酸10mgを用い、反応温度を90°C、反応時間を48時間にして実施例 6 1 f)と同様に処理し、標記化合物を4.48mg得た。

5 ¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.86 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.19 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H) 8.27 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.54 (d, J=5.6Hz, 1H)

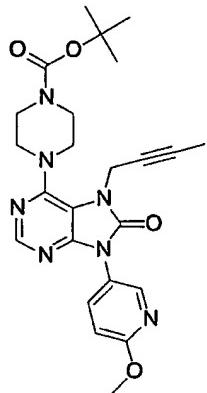
MS m/e (ESI) 384(M+H)⁺

10 実施例 6 6 7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オントリフルオロ酢酸塩

6 6 a) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1

15 一カルボン酸 t-ブチルエステル

- 96 -



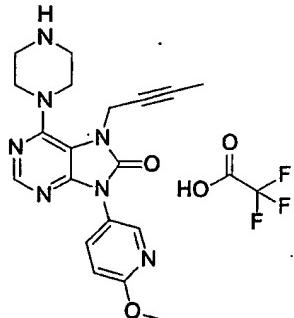
実施例 6 1 b)において、3-アミノプロピオニトリルの代わりに5-メトキシ-2-アミノピリジンを用い、実施例 6 1 b)～d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.36 (m, 4H) 3.64 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.78 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 7.83 (dd, $J=8.8$, 2.8Hz, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.44 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)

6 6 b) 7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6

10 -(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カル

- 97 -

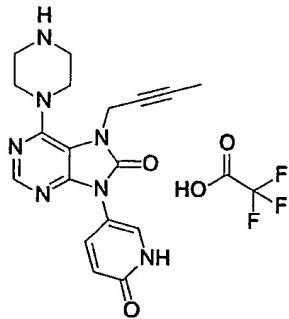
ボン酸 t-ブチルエステル 6.0 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.8. 25 mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

- 5 δ 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.02 (s, 3H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.00 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H) 7.95 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.43 (d, J=2.8, 0.8Hz, 1H)
MS m/e (ESI) 380 (M+H)⁺

実施例 6.7 7-(2-ブチニル)-9-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ

- 10 ジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オ
ン トリフルオロ酢酸塩



- 4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カル
15 ボン酸 t-ブチルエステル (化合物 6.6 a) 4.0 mg をエタノール 0.2 ml に溶解し、これに 4 N 塩酸／ジオキサン 0.2 ml 加えた。反応溶液を 90℃で終夜攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.7. 5.8 mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

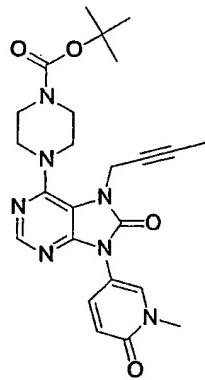
- 20 δ 1.86 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.70 (d, J=10.4Hz, 1H) 7.83-7.86 (m, 2H) 8.43 (s, 1H)

- 98 -

MS *m/e* (ESI) 366 (*M+H*)⁺

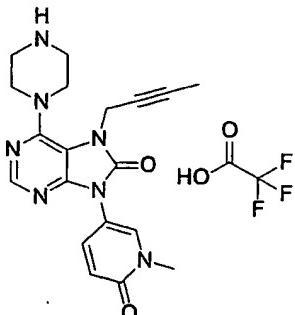
実施例 6 8 7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 6 8 a) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 10 実施例 6 1 b)において、3-アミノプロピオニトリルの代わりに5-アミノ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用い、実施例 6 1 b) ~d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

6 8 b) 7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 99 -

4-[7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピペラジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速

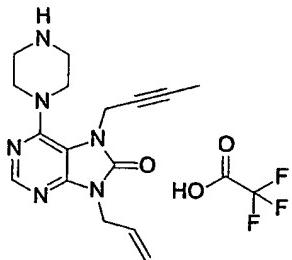
- 5 液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.52 mg を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.88 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.74 (s, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.70 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.77 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H) 8.09 (d, J=2.8Hz, 1H) 8.43 (s, 1H)

- 10 MS m/e (ESI) 380 (M+H)⁺

実施例 6 9 9-アリル-7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

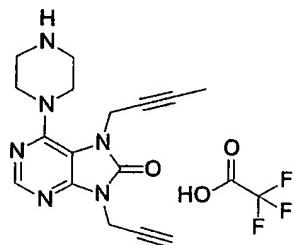


- 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 6 1 e) 1.5 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにアリルブロマイド 2.5 μl および無水炭酸カリウム 1.0 mg を加えた。反応溶液を室温にて 1.4 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.0 mg を得た。

MS m/e (ESI) 313 (M+H)⁺

- 100 -

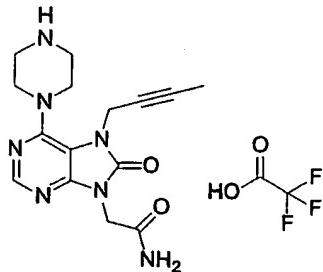
実施例 7 0 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(2-プロピニル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 実施例 6 9において、アリルプロマイドの代わりにプロパルギルプロマイド 25
5 μ l を用い、実施例 6 9と同様に処理し、標記化合物を 3. 71 mg 得た。

MS m/e (ESI) 311 ($M+H$)⁺

実施例 7 1 2-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

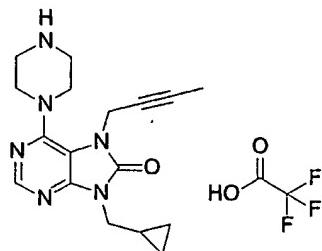


- 10 実施例 6 9において、アリルプロマイドの代わりに 2-プロモアセトアミド 20
mg を用い、実施例 6 9と同様に処理し、標記化合物を 7. 55 mg 得た。

MS m/e (ESI) 330 ($M+H$)⁺

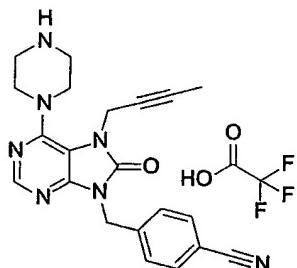
実施例 7 2 7-(2-ブチニル)-9-シクロプロピルメチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 101 -



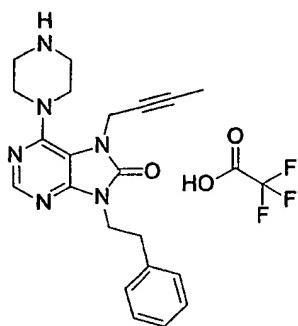
実施例 6 9において、アリルプロマイドの代わりにプロモメチルシクロプロパン $2.5 \mu l$ を用い、実施例 6 9と同様に処理し、標記化合物を 7.28 mg 得た。
MS m/e (ESI) $327 (\text{M}+\text{H})^+$

- 5 実施例 7 3 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



- 実施例 6 9において、アリルプロマイドの代わりに4-シアノ-ベンジルプロマイド 2.0 mg を用い、実施例 6 9と同様に処理し、標記化合物を 9.56 mg 得た。
MS m/e (ESI) $388 (\text{M}+\text{H})^+$
実施例 7 4 7-(2-ブチニル)-9-フェネチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

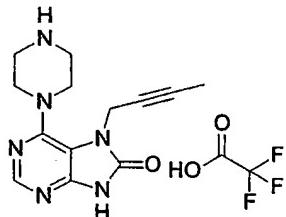
- 1 0 2 -



実施例 6 9において、アリルプロマイドの代わりにフェネチルプロマイド $25\ \mu$ l を用い、実施例 6 9と同様に処理し、標記化合物を 7.14 mg 得た。

MS m/e (ESI) 377 ($M+H$)⁺

5 実施例 7 5 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 6 1 e) 1

10 2 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.86 mg を得た。

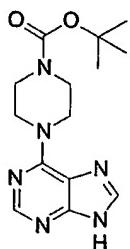
MS m/e (ESI) 273 ($M+H$)⁺

実施例 7 6 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)

15 -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

7 6 a) 4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 1 0 3 -

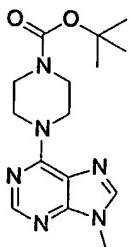


6-クロロプリン[CAS No. 87-42-3]7. 73 g のエタノール100m1 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン26. 1m1 およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル11. 16 g を加え、16時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を水200m1に懸濁させた。沈殿物を濾取し、水50m1で2回、t-ブチルメチルエーテル50m1で2回洗浄し、標記化合物13. 99 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 3.58-3.62 (m, 4H) 4.29-4.37 (m, 4H,) 7.90 (s, 1H) 8.35 (s, 1H)

76 b) 4-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル3. 04 g のN, N-ジメチルホルムアミド100m1 溶液に、炭酸カリウム1. 52 g およびヨウ化メチル0. 94m1を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル300m1および水100m1を加え、有機層を水100m1で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液100m1で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシ

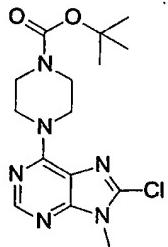
- 104 -

ウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、標記化合物2. 70 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.26-4.34 (m, 4H) 7.73 (s, 1H)
8.36 (s, 1H)

- 5 76 c) 4-(8-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



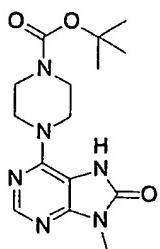
4-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル2. 70 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に N-

- 10 クロロコハク酸イミド 1. 25 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。酢酸エチル 200 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 4 : 1 画分から標記化合物 1. 97 gを得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.18-4.25 (m, 4H) 8.34 (s, 1H)
7.6 d) 4-(9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 1 0 5 -



4 - (8 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル 0. 353 g のジメチルスルホキシド 5 m l 溶液に

酢酸ナトリウム 0. 168 g および炭酸水素ナトリウム 0. 100 g を加え、13

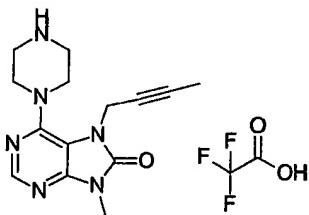
5 5 °Cで64時間加熱した。反応溶液を濾過し、直接カラムに乗せ、逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0. 179 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 3.47(s, 3H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.72-3.77 (m, 4H)

8.33 (s, 1H) 10.87-10.92 (br. s, 1H)

10 76 e) 7 - (2 - プチニル) - 9 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 9 - ジヒドロプリン - 8 - オン トリフルオロ酢酸塩



4 - (9 - メチル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 6 - イル)

- ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル 10 mg の N, N - ジメチルホ

15 ルムアミド 0. 5 m l 溶液に炭酸カリウム 6 mg および 1 - プロモ - 2 - プチン 4

μ l を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 1 m l および水 1 m l を加え、

有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0. 5 m l およびトリフルオロ酢酸 0.

5 m l に溶解し、2 時間攪拌した後、溶媒を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロ

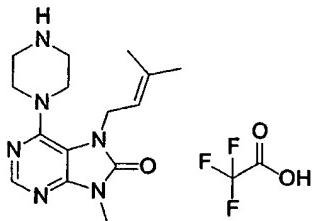
- 106 -

マトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.0012 g を得た。

MS m/e (ESI) 287.20 ($M+H$)⁺

実施例 77 9-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

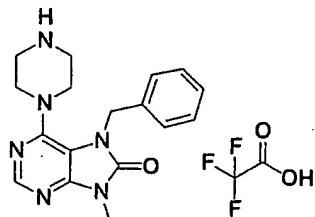
5



実施例 76 e)において、1-プロモ-2-ブチンの代わりに1-プロモ-3-メチル-2-ブテン 5 μ l を用いて、実施例 76 e)と同様に処理し、標記化合物 4.3 mg を得た。

MS m/e (ESI) 303.26 ($M+H$)⁺

10 実施例 78 7-ベンジル-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



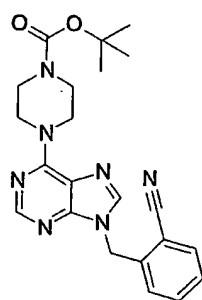
実施例 76 e)において、1-プロモ-2-ブチンの代わりにベンジルプロミド 5 μ l を用いて、実施例 76 e)と同様に処理し、標記化合物 4.8 mg を得た。

15 MS m/e (ESI) 325.23 ($M+H$)⁺

実施例 79 2-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 107 -

79 a) 4-[9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



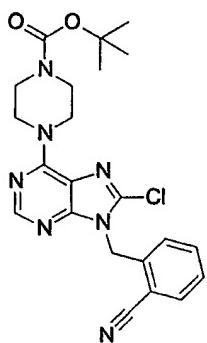
4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス
5 テル (化合物 76 a) 1. 52 g の N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml 溶液
に炭酸カリウム 0. 76 g および (2-ブロモメチル) ベンゾニトリル 1. 08 g
を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 500 ml および水 50
0 ml を加え、濾過した。有機層を水 200 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水
溶液 200 ml で 1 回順次洗浄した。濾取した固体をジクロロメタン 500 ml に
10 溶解し、炭酸水素ナトリウムの 5% 水溶液 200 ml および水 200 ml で順次洗
浄し、酢酸エチルの有機層とあわせた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機
層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をトルエンをもって再結晶し、標記化合物 2. 04
gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

15 1. 50 (s, 9H) 3. 53-3. 61 (m, 4H) 4. 04-4. 15 (br. s, 4H) 5. 58 (s, 2H) 7. 37 (d, J
=7. 5Hz, 1H) 7. 42 (t, J=7. 5Hz, 1H) 7. 54 (t, J=7. 5Hz, 1H) 7. 70 (d, J=7. 5Hz,
1H) 7. 89 (s, 1H) 8. 36 (s, 1H)

79 b) 4-[8-クロロ-9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 1 0 8 -



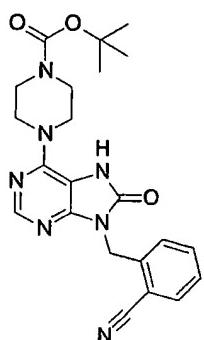
- 4 - [9 - (2 - シアノベンジル) - 9 H - プリン - 6 - イル] - ピペラジン -
1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0. 419 g を N, N - ジメチルホルムアミド
80 ml に懸濁させ、N - クロロコハク酸イミド 0. 160 g を加え、室温で 72
5 時間攪拌した。更に N - クロロコハク酸イミド 0. 160 g を加え、60°C で 18
時間加熱した後、酢酸エチル 200 ml および水 100 ml を加え、有機層を水 5
0 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィーにて精製し、ジクロロメタン : 酢酸エチル 7 : 3 画分から標記化合
10 物 0. 100 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 3.53-3.60 (m, 4H) 4.18-4.27 (br. s, 4H) 5.62 (s, 2H) 6.99 (d,
J=7.4Hz, 1H) 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.4Hz,
1H) 8.31 (s, 1H)

- 15 79c) 4 - [9 - (2 - シアノベンジル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7
H - プリン - 6 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

- 1 0 9 -



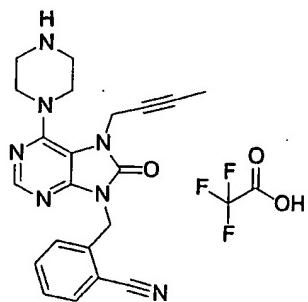
4 - [8-クロロ-9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル] -
ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0. 100 g のジメチルスルホキ
シド 3 m 1 溶液に酢酸ナトリウム 0. 168 g および炭酸水素ナトリウム 0. 10

5 0 g を加え、135°Cで45時間加熱した。反応溶液を濾過し、直接カラムに乗せ、
逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0. 044 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1. 50 (s, 9H) 3. 53-3. 57 (m, 4H) 3. 65-3. 70 (m, 4H) 5. 34 (s, 2H) 7. 38 (d, J=7.
5Hz, 1H) 7. 39 (t, J=7. 5Hz, 1H) 7. 53 (d, J=7. 5Hz, 1H) 7. 70 (d, J=7. 5Hz, 1H)
10 8. 25 (s, 1H) 10. 87 (s, 1H)

7 9 d) 2 - [7-(2-プチニル)-8-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-
7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



4 - [9-(2-シアノベンジル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プ
15 リン-6-イル] -ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0. 044 g

- 110 -

のN, N-ジメチルホルムアミド3m1溶液に炭酸カリウム0.017gおよび1-ブロモ-2-ブチン0.011m1を加え、室温で72時間攪拌した。酢酸エチル10m1および水10m1を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン3m1およびトリフルオロ酢酸3m1
5 に溶解し、2時間攪拌した後、トルエン10m1を加え、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.0162gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

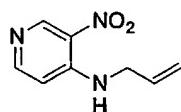
1.80 (s, 3H) 3.30-3.45 (br. s, 4H) 3.63-3.75 (br. s, 4H) 4.70 (s, 2H) 5.35
(s, 2H) 7.30-7.41 (m, 2H) 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.39
10 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.18 (M+H)⁺

実施例 80 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2,

3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル

80 a) アリル-(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン



15

4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩 [CAS No. 94602-04-7] 1.8.0 g のエタノール400m1溶液にアリルアミン40m1を加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出分画より標記化合物13.

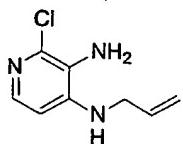
20 6gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d, J=6.5Hz, 1H)
8.30 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)

80 b) N*4*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン

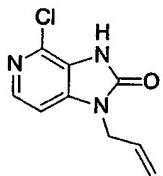
- 1 1 1 -



アリルー(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン 3. 02 g に 35% 塩酸 55 mL を加え 90°Cまで加熱した。塩化錫 19.1 g を加え、90°Cで 30 分反応させた。反応溶液を氷水で冷却し、氷水 250 mL を加えた。反応溶液を減圧濃縮した後、アンモニアーメタノールの飽和溶液 250 mL を加え、20 時間攪拌した。酢酸エチル 750 mL を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2. 88 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ 3.29–3.58 (br. s, 2H) 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H) 4.26–4.37 (br. s, 1H) 5.24 (d, J=11.0Hz, 1H) 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.85–5.98 (ddt, J=16.0, 11.0, 6.3Hz, 1H) 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)
80c) 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン



15

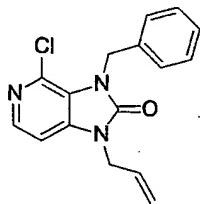
- N*4*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン 2. 88 g のアセトニトリル溶液に炭酸 N, N' -ジスシンイミジル 4. 46 g のアセトニトリル 400 mL 溶液を加え、70 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 mL、水 300 mL に溶解し、有機層を 1N 塩酸 100 mL で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 mL で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ジ

- 112 -

クロロメタン(1 : 1)溶出分画より標記化合物2. 30 gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

- δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.8
 5-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.10 (d, J=6.9Hz,
 5 1H) 8.99 (br. s, 1H)
 8 0 d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4.
 5-c]ピリジン-2-オン



- 1-Aリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2
 10 オン 1. 05 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 0.
 76 g およびベンジルブロマイド 0. 94 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。水
 300 ml および酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を水 100 ml で 3 回と塩
 化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、
 減圧濃縮し、標記化合物 1. 57 g を得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃)

- δ 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H) 5.23 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.4
 4 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 7.2
 5-7.34 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br. s, 1H)
 8 0 e) 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリ
 20 ジン-2-オン



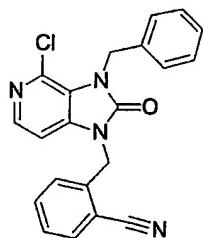
- 113 -

1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン0. 75 g の1, 4-ジオキサン15 ml 溶液に水1. 5 ml、4-メチルモルホリンN-オキシド1. 06 g、2%オスミウム酸水溶液3 ml および過ヨウ素酸ナトリウム1. 94 g の水溶液6 ml を加え、18時間6
5 0 °Cで加熱した。水200 ml を加え、酢酸エチル100 ml で抽出した。得られた有機層を水50 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出分画より標記化合物0. 38 gを得た。

10. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 5.44 (s, 2H) 7.01 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 9.18 (s, 1H)

80 f) 2-(3-ベンジル-4-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル



15

3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン0. 259 g のN, N-ジメチルホルムアミド5 ml 溶液に炭酸カリウム0. 152 g および(2-プロモメチル)ベンゾニトリル0. 216 g を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル60 ml および水30 ml を加え、有機層を水20 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液30 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル:ヘキサン3:2画分から標記化合物

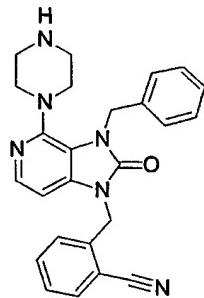
- 114 -

0. 364 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

5.35 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 6.96 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.24-7.35 (m, 5H) 7.41 (d, J=7.4Hz, 1H) 7.44 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.57 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.4Hz, 1H) 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H)

8.0 g) 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル



窒素の雰囲気下、2-(3-ベンジル-4-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル 0. 364 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0. 543 g を 17 0°Cで 12 時間加熱した。残渣を冷却し、アミンで処理したシリカを用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 4 : 1 から酢酸エチル：メタノール 98 : 2 までの画分から標記化合物 0. 150 g を得た。

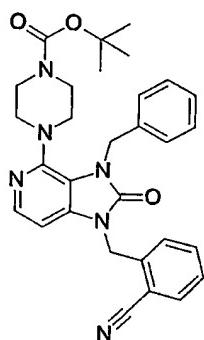
15 ¹H-NMR (CDCl₃)

2.96-3.00 (m, 4H) 3.01-3.06 (m, 4H) 5.28 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.21-7.33 (m, 6H) 7.39 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=7.4Hz, 1H) 8.02 (d, J=5.6Hz, 1H)

実施例 8 1 2-[3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩
20

- 115 -

81a) 4-[3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-イル]-1-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



5 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (化合物80g) 0. 146 g のジクロロメタン 10 mL 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル 0. 094 g およびトリエチルアミン 0. 050 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン：

10 酢酸エチル 7 : 3 画分から標記化合物 0. 121 g を得た。

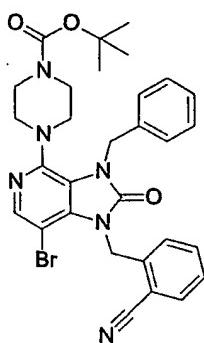
¹H-NMR (CDCl₃)

1. 46 (s, 9H) 2. 95-3. 00 (m, 4H) 3. 41-3. 53 (br. s, 4H) 5. 30 (s, 2H) 5. 40 (s, 2H) 6. 78 (d, J=5. 6Hz, 1H) 7. 20-7. 25 (m, 5H) 7. 31 (d, J=7. 5Hz, 1H) 7. 40 (t, J=7. 5Hz, 1H) 7. 51 (t, J=7. 5Hz, 1H) 7. 69 (d, J=7. 5Hz, 1H) 8. 02 (d, J=5. 6Hz, 1H)

15 1H)

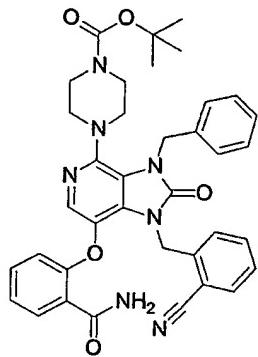
81b) 4-[3-ベンジル-7-プロモ-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-イル]-1-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 116 -



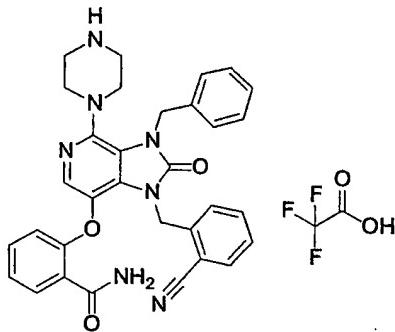
- 4 - [3 - ベンジル - 1 - (2 - シアノベンジル) - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [4. 5 - c] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル 0. 121 g のアセトニトリル 5 m l 溶液に炭酸水素ナトリウム 0. 029 g
 5 および N - プロモコハク酸イミド 0. 044 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。
 酢酸エチル 100 m l および水 50 m l を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン : 酢酸エチル 7 : 3 画分から標記化合物 0. 148 g を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃)
- 10 1.46 (s, 9H) 2.97-3.01 (m, 4H) 3.28-3.69 (br. s, 4H) 5.42 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 6.75 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.22-7.31 (m, 5H) 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.43 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.03 (s, 1H)
 8 1 c) 4 - [3 - ベンジル - 7 - (2 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4. 5 - c]
 15 ピリジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル

- 117 -



- 4 - [3-ベンジル-7-プロモ-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-4-イル] -ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル0. 123 g の1-メチル-2-ピロリドン2m1溶液にサリチルアミド0. 056 g、炭酸セシウム0. 130 g、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン0. 005 m1および塩化銅(I) 0. 010 gを加え、窒素雰囲気下、130°Cで22時間加熱した。反応溶液を冷却し、t-ブチルメチルエーテルを加え、セライト濾過した。酢酸エチル25m1でセライトを洗浄し、有機層をあわせ、2N塩酸10m1、0. 5N塩酸10m1、1N水酸化ナトリウム水溶液10m1および塩化ナトリウムの飽和水溶液10m1で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0. 023 gを得た。
- ¹H-NMR(CDCl₃)
1. 46 (s, 9H) 2. 99-3. 07 (br. s, 4H) 3. 27-3. 55 (br. s, 4H) 5. 43 (s, 2H) 5. 45 (s, 2H) 6. 75 (t, J=7. 3Hz, 1H) 6. 95 (t, J=7. 1Hz, 1H) 7. 20 (d, J=6. 9Hz, 2H) 7. 26-7. 35 (m, 6H) 7. 39 (t, J=7. 3Hz, 1H) 7. 40 (d, J=7. 1Hz, 1H) 7. 46 (t, J=7. 3Hz, 1H) 8. 10 (s, 1H) 8. 53 (br. s, 1H)
- 8 1 d) 2 - [3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-7-イルオキシ] -ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

- 118 -



4-[3-ベンジル-7-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.023 g を

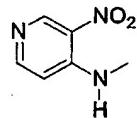
- 5 ジクロロメタンおよびトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後、トルエン 5 ml を加え、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.016 g を得た。

MS *m/e* (ESI) 560.15 (*M+H*)⁺

実施例 8 2 3-(2-ブチニル)-1-メチル-4-ピペラジン-1-イル-1,

10 3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

8 2 a) メチル-(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン



4-エトキシ-3-ニトロピリジン 10.0 g をメチルアミンの 40% メタノール溶液 100 ml に溶解し、60 時間 80°C で加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチ

- 15 ル 500 ml を加え、有機層を水 300 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 300 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を濾過し、減圧濃縮し、標記化合物 7.00 g を得た。

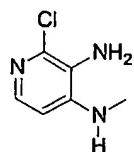
¹H-NMR (CDCl₃)

3.06 (d, J=4.3Hz, 3H) 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.11-8.21 (br. s, 1H) 8.23 (d,

- 119 -

J=5.6Hz, 1H) 9.22 (s, 1H)

8 2 b) 2-クロロ-N⁴*4*-メチルピリジン-3, 4-ジアミン



メチル-(3-ニトロピリジン-4-イル)アミン7.00gの濃塩酸150

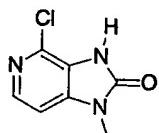
- 5 ml溶液を90℃まで加熱し、塩化すず(II)二水和物52.2gを加え、30分90℃で加熱した。反応溶液を0℃に冷却し、冰・水700mlを加え、30分攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣にアンモニアの飽和メタノール溶液700mlを加え5℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル500mlに懸濁し、セライトと懸濁物を酢酸エチル250mlで5回洗10 凈し、有機層をあわせ、減圧濃縮した。標記化合物7.22gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

2.91 (d, J=4.5Hz, 3H) 3.31-3.50 (br.s, 2H) 4.16-4.23 (br.s, 1H) 6.40 (d, J=5.8Hz, 1H) 7.67 (d, J=5.8Hz, 1H)

8 2 c) 4-クロロ-1-メチル-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジ

- 15 ン-2-オン



2-クロロ-N⁴*4*-メチルピリジン-3, 4-ジアミン1.38gのアセトニトリル300ml溶液に炭酸N, N'-ジスクシンイミジル3.035gを加え、室温で48時間攪拌した後、更に炭酸N, N'-ジスクシンイミジル3.0

- 20 35gを加え50℃で8時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、水500mlを加え、ジクロロメタン200mlで4回抽出した。有機層をあわせ、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ジクロロメタン：酢酸エチル1:1画

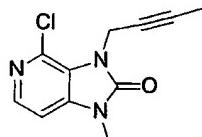
- 1 2 0 -

分から標記化合物 1. 038 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

3.45 (s, 3H) 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.12 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.52-8.59 (s, 1H)
8.2 d) 3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1, 3-ジヒドロイミ

5 ダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン

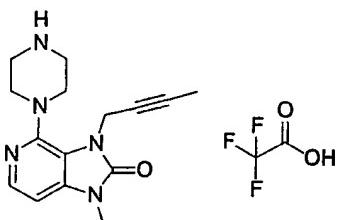


4-クロロ-1-メチル-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オンのN, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 1. 17 g および 1-プロモ-2-ブチン 0. 742 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢

10 酸エチル 300 ml および水 200 ml を加え、有機層を水 200 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 3 : 2 画分から標記化合物 0. 980 g を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45 (s, 3H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.11 (d, J=5.7Hz, 1H)
8.2 e) 3-(2-ブチニル)-1-メチル-4-ピペラジン-1-イル-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン



- 121 -

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン 0.041 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g を 175°C で 4 時間加熱した後、更にピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g を加え、175 °C で 1.6 時間加熱した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.032 g を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

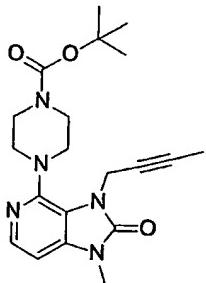
1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.33 (d, J=5.7Hz 1H) 8.20 (d, J=5.7Hz, 1H)

10 MS m/e (ESI) 286.17 (M+H)⁺

実施例 8 3 2-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

83 a) 4-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 15 ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オキソ-4-イル] -ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン (化合物 82 d) 0.865 g お

20 よびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.57 g の 1-メチル-2-ピロリドン 2 ml 溶液を 180°C で 2 時間加熱した後、更にピペラジン-1-

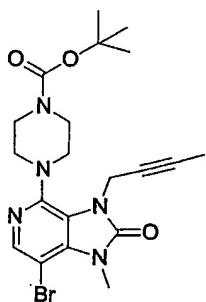
- 122 -

カルボン酸 *t*-ブチルエステル 5. 00 g を加え、180°Cで5時間加熱した。酢酸エチル 400 ml および水 200 ml を加え、有機層を水 200 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 3 : 2 画分から標記化合物 0. 447 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.10-3.17 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.59-3.60 (m, 4H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.68 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H)

83 b) 4-[7-プロモ-3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-4-イル]-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル



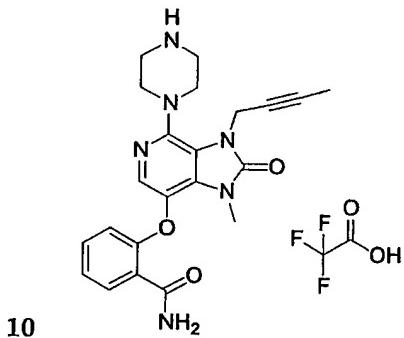
15 4-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-4-イル]-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0. 447 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 0. 146 g および N-プロモコハク酸イミド 0. 288 g を加え、室温で 60 時間攪拌した。更に炭酸水素ナトリウム 0. 219 g および N-ブロモコハク酸イミド 0. 432 g を加え、室温で 15 時間攪拌した後、酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml で 2 回および塩化ナトリ

- 1 2 3 -

ウムの飽和水溶液 5 0 m l 1 回で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 画分から標記化合物 0. 2 0 1 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 5 1.49 (s, 9H) 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05–3.02 (m, 4H) 3.38–3.72 (br. s, 4H)
 3.75 (s, 3H) 4.95 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.06 (s, 1H)
 8 3 c) 2 – [3 – (2 – プチニル) – 1 – メチル – 2 – オキソ – 4 – ピペラジン – 1 – イル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 7 – イルオキシ] – ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

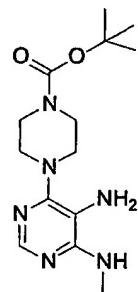


- 4 – [7 – ブロモ – 3 – (2 – プチニル) – 1 – メチル – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 4 – イル] – ピペラジン – 1 – カルボン酸 t-ブチルエステル 0. 0 5 0 g の 1 – メチル – 2 – ピロリドン 1 m l 溶液にサリチルアミド 0. 0 3 0 g、炭酸セシウム 0. 0 7 1 g、2, 2, 6, 6
 15 一テトラメチル – 3, 5 – ヘプタンジオン 0. 0 0 3 m l および塩化銅 (I) 0. 0 0 6 g を加え、窒素雰囲気下、1 3 0 °C で 1 4 時間加熱した。反応溶液を冷却し、ジクロロメタン 2 m l およびトリフルオロ酢酸 3 m l を加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0. 0 0 7 g を得た。
- 20 MS *m/e* (ESI) 421.17 (M+H)⁺

- 1 2 4 -

実施例 8 4 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-
-7, 9-ジヒドロプリン-8-チオン トリフルオロ酢酸塩

8 4 a) 4-[5-アミノ-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



5

4-[6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 6 1 a) 5. 0 g をアセトニトリル 50 ml に溶解し、これにメチルアミン (40%、メタノール溶液) 2. 83 ml を加えた。室温にて反応溶液を 17 時間攪拌後、反応溶液に水を 150 ml を加えた。

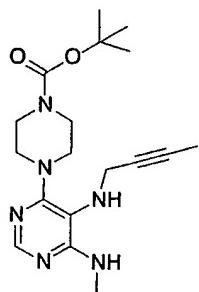
10 室温にて反応溶液を室温で 1 時間攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた黄色固体を水、ヘキサンで洗浄し、黄色固体 4. 05 gを得た。得られた黄色固体の 1 g を、エタノール 20 ml に溶解し、これに 10% パラジウムカーボン粉末 (含水品) を 200 mg 加えた。水素雰囲気下、室温にて反応溶液を 15 時間攪拌後、不溶物を濾過して除き、得られた濾液を減圧下濃縮し、標記化合物を 920 mg 得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.48 (s, 9H) 3.05 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H) 3.07 (m, 4H) 3.55 (m, 4H) 4.48 (br. s, 2H) 8.15 (s, 1H)

8 4 b) 4-[5-(2-ブチニルアミノ)-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 1 2 5 -

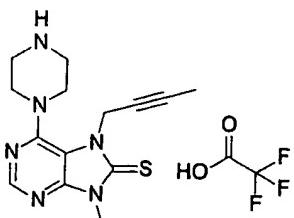


4 - (5-アミノ-6-メチルアミノピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 ml に溶解し、これに 1-プロモ-2-ブチン 57 μ l および無水炭酸カリウム

5 107 mg を加えた。室温にて反応溶液を 20 時間攪拌後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 11.8 mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.46 (s, 9H) 1.80 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.99 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H) 3.16 (m, 4H) 3.53 (m, 4H) 3.60 (br. d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 4.48 (br. d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 8.18 (s, 1H)
8.4 c) 7 - (2-ブチニル) - 9-メチル-6 - (ピペラジン-1-イル) - 7, 9-ジヒドロブリソ-8-チオン トリフルオロ酢酸塩



15

4 - [5-(2-ブチニルアミノ)-6-メチルアミノピリミジン-4-イル]
ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 18 mg をアセトニトリル 0.

- 1 2 6 -

- 5 mLに溶解し、これにチオカルボニルジイミダゾール100mgを加えた。反応溶液を80°Cで48時間攪拌後、反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7)にて精製した。得られた固体をトリフルオロ酢酸に5 溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物13.05mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

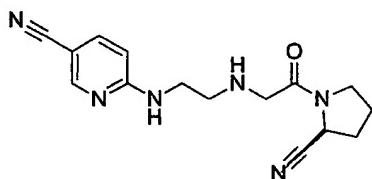
δ 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.53 (s, 1H)

- 10 MS m/e (ESI) 303 (M+H)⁺

[試験例1]

<対照化合物 (NVP-DPP728) >

米国特許6011155号記載の下記化合物を、実施例に準じて合成した。



- 15 <DPPIV阻害作用の測定 (in vitro試験) >

反応用緩衝液 (50 mM Tris-HCl pH 7.4、0.1% BSA) にブタ腎臓より得られたDPP-IVを10mU/mLになるよう溶解し、これを110μl添加した。さらに、前記実施例で得た薬物を15μl添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2 mMに溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25μl (最終濃度0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1Nリン酸溶液25μl加え、反応を停止した。この405 nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求めIC₅₀を算出した。結果を表1に示す。

- 1 2 7 -

表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.240	33	0.163	60	0.119
2	0.0864	34	0.0148	61	0.0619
3	0.325	35	0.0266	62	0.139
4	0.334	36	0.0807	63	0.146
5	0.172	37	0.149	64	0.0325
6	0.450	38	0.150	65	0.0167
7	0.199	39	0.0323	66	0.0593
8	1.16	40	0.0896	67	0.0498
9	0.214	41	0.0917	68	0.187
10	0.251	42	0.0425	69	0.224
11	0.179	43	0.0678	70	0.0948
12	0.0474	44	0.132	71	0.260
13	0.0247	45	0.130	72	0.141
14	0.124	46	0.0426	73	0.0484
15	0.319	47	0.167	74	0.0140
16	0.364	48	0.0716	75	0.921
17	0.263	49	0.0400	76	1.06
18	0.972	50	0.00365	77	8.13
19	5.41	51	0.130	78	3.80
20	0.642	52	0.175	79	0.0042
21	2.45	53	1.37	80	3.01
27	3.14	54	0.0888	81	0.409

- 1 2 8 -

28	89.5	55	0.0372	82	5.23
29	0.00292	56	0.0964	83	1.13
30	0.132	57	0.0775	84	13.6
31	0.259	58	0.0156	対照化合物	226
32	0.212	59	0.119		

[試験例 2]

<正常マウスの耐糖能に対する効果 (i n v i v o 試験) >

動物：雄性 C 5 7 B L / 6 N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

5 方法：

[被検化合物の調整及び投与]

被検化合物を、下表 2 に示した用量で、0. 5 % メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物と N V P D P P 7 2 8 (米国特許 6 0 1 1 1 5 5 号) の懸濁液もしくは、溶媒对照群である 0. 5 % MC 溶液を 1 0 m L / k g の容

10 量で経口投与し、その 3 0 分後に、グルコース溶液を 1 0 m L / k g の容量で経口投与した。グルコースは、2 g / k g の用量で経口投与した。

[採血および血糖値の測定]

被検物質および N V P D P P 7 2 8 の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後 3 0 、 6 0 、 1 2 0 分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刀で傷つけ

15 わずかに出血させる。血液 1 0 μ L を採取し、直ちに 0. 6 M 過塩素酸 1 4 0 μ L に混合する。遠心分離 (1 5 0 0 g 、 1 0 分、 4 °C 、冷却遠心機 G S - 6 K R 、ベックマン (株)) して得た上清中のグルコースをグルコース C I I テストワロー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果：

20 0. 5 % MC 溶液、 N V P D P P 7 2 8 及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から 1 2 0 分後までの血糖 - 時間曲線下面積 (A U C ₀₋₁₂₀; A

- 1 2 9 -

rea Under the Curve) を算出した。0. 5%MC溶液投与群のAUC₀₋₁₂₀を100%、NVP DPP728 (10 mg/kg) 投与群のAUC₀₋₁₂₀を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

耐糖能改善度 (%) =

- 5 (被検化合物のAUC₀₋₁₂₀ - NVP DPP728 (10 mg/kg) 投与群のAUC₀₋₁₂₀) / (0. 5% MC溶液投与群のAUC₀₋₁₂₀ - NVP DPP728 (10 mg/kg) 投与群のAUC₀₋₁₂₀) × 100
- この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

結果を表2 (正常マウスの耐糖能に対する効果) に示す。

10

表2

検体 (mg/kg)	耐糖能改善度 (%)		耐糖能改善度 (%)
実施例1 (1)	19.8	実施例51 (1)	59.3
実施例7 (1)	19.8	実施例52 (1)	29.7
実施例10 (1)	17.3	実施例54 (1)	24.4
実施例13 (1)	33.5	実施例56 (1)	11.3
実施例15 (1)	46	実施例61 (1)	9.4
実施例46 (1)	37	実施例64 (1)	-11.4
実施例47 (1)	11.6	実施例65 (1)	9.5
実施例48 (1)	37.4	実施例69 (1)	44.1

本発明化合物である新規1, 3-ジヒドロ-1イミダゾール縮合環化合物の中から、上記のin vivo実験によって、経口投与により、1~10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

15 産業上の利用の可能性

本発明により、DPPIV阻害作用を示す1, 3-ジヒドロ-1イミダゾール縮

- 1 3 0 -

合環化合物を提供することができた。

したがって本発明における 1, 3-ジヒドロ-1, 3-イミダゾール縮合環化合物は、

例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、A I D S 治療剤、骨粗鬆症治
療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギ

5 一剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤
として有用である。

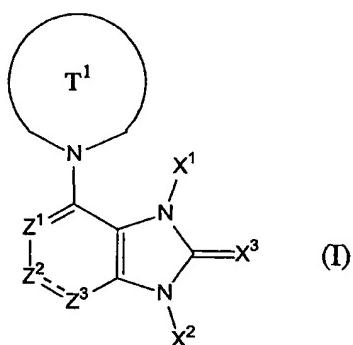
また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をお
こない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

()

- 1 3 1 -

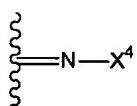
請求の範囲

1. 一般式



5 [式中、T¹は環中の窒素原子が1または2個である、置換基を有していてもよい
単環式または二環式である4～12員複素環を意味する；

X³は酸素原子、硫黄原子または式



を意味する；

10 X⁴は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有
していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する；

X¹は、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよ
いC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を

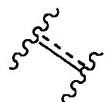
15 有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテ
ロアリール基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基また
は置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基を意味す
る；

Z¹は窒素原子または式—CR³=を意味する；

- 1 3 2 -

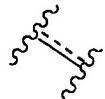
Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して窒素原子、式—CR¹=、カルボニル基または式—NR²—を意味する；

式(I)中、式



5 は二重結合または単結合を意味する；

式(I)中、式



が二重結合の場合、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して窒素原子または式—CR¹=を意味する；

10 R¹、R²、R³およびX²はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてよい4～8員ヘテロ環式基または式—A⁰—A¹—A²で表わされる基を意味する；

A⁰は単結合、または下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していてよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；

15 A¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式—O—CO—、式—CO—O—、式—NR^A—、式—CO—NR^A—、式—NR^A—CO—、式—SO₂—NR^A—または式—NR^A—SO₂—を意味する；

A²およびR^Aはそれぞれ独立して水素原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する；

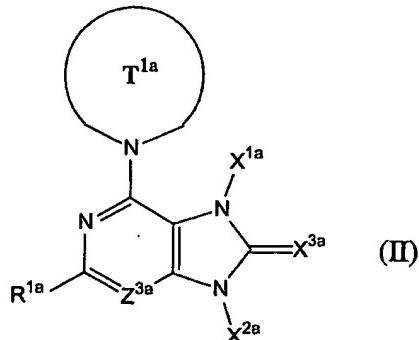
- 1 3 3 -

ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基群Aから選ばれる
1～3個の基を有していてもよい。

<置換基群A>

置換基群Aは、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキ
5 ル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀
アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁₋₆アル
コキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、式-NR^{B4}-R^{B5}（式中、R^{B4}およびR^{B5}は
水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。）、式-CO-R^{B6}（式中、R^{B6}は
1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペ
10 リジル基を意味する。）および式-CO-R^B-R^{B2}（式中、R^Bは単結合、酸素原
子または式-NR^{B3}-を意味する。R^{B2}およびR^{B3}はそれぞれ独立して水素原子、
C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニ
ル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆
アルキル基または5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基を意味する。）で表
15 わされる基からなる群を意味する。】で表わされる化合物もしくはその塩またはそ
れらの水和物。

2. 一般式



〔式中、Z^{3a}は窒素原子または式-CR^{2a}=を意味する；

20 X^{3a}は酸素原子または硫黄原子を意味する；

- 1 3 4 -

T^{1a} は環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基または C_{1-6} アルキルアミノ基を有していてもよい単環式4～8員複素環を意味する；

X^{1a} は水素原子、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基またはベンジル基を意味する；

5 R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、シアノ基または式 $-A^{0a}-A^{1a}$ で表わされる基を意味する；

A^{0a} は酸素原子、硫黄原子または $-NA^{2a}-$ で表わされる基を意味する；

A^{1a} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、
10 ピリジルメチル基またはピリジル基を意味する；

A^{2a} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する；

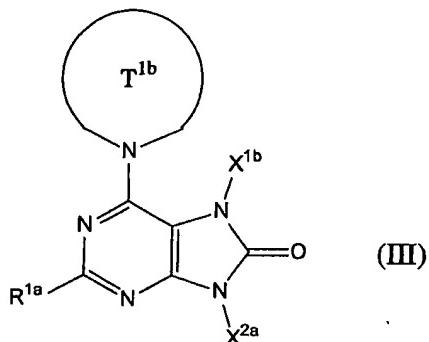
X^{2a} は水素原子、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、シクロヘキセニル基、 $1H$ -ピリジン-2-オニル基、 1 -メチル- $1H$ -ピリジン-2-オン-1イル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
15 下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル C_{1-6} アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジル C_{1-6} アルキル基を意味する；

<置換基群B>

20 置換基群Bは、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. 一般式

- 1 3 5 -



[式中、 T^{1b} はピペラジン-1-イル基、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基
または3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル基を意味する；

- 5 X^{1b} は2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-
ブテニル基またはベンジル基を意味する；
- R^{1a}およびX^{2a}は請求項2記載のX^{1a}およびX^{2a}と同意義である。]で表わさ
れる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
4. R^{1a}が水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、i-ブ
ロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェニ
10 ルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニル
メチルオキシ基、(フェニルメチル)アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリジ
ルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミ
基である請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
5. R^{1a}が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、i-ブロピルオキシ基、2-
15 シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項2
または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
6. X^{2a}が水素原子、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、2-メチルブロ
ピル基、式-CH₂-R¹⁰ (式中、R¹⁰はカルバモイル基、カルボキシル基、メト
キシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。)
- 20 で表わされる基、3-シアノブロピル基、アリル基、2-ブロピニル基、2-ブチ

- 1 3 6 -

ニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル基、クロロピリジル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-メチル-

- 5 ていてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であり、

置換基群Yが塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である請求項2～5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩また

- 10 はそれらの水和物。

7. X^{2a} がメチル基、n-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である請求項2～5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

9. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有するジペチジルペプチダーゼIV阻害剤。

- 20 10. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

11. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、多発性硬化症、アレルギー性疾患もしくはガンの予防または治療剤、免

- 25 疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

12. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖

- 1 3 7 -

尿病の予防または治療剤。

1 3. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

5 1 4. 前記ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患が糖尿病である、請求項 1 3 記載の治療または予防方法。

1 5. 薬剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

1 6. 前記薬剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤である請求項 1 5 記載の使用。

1 7. 前記薬剤が、糖尿病が有効な疾患の治療剤または予防剤である請求項 1 5 記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl ⁷ C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl ⁷ C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-151777 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 June, 2001 (05.06.01), Pages 1 to 2; compounds 17 to 34 & EP 1176146, A	1,2,8-11,15, 16 3-7,12,17
X	JP 2000-86663 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00), Pages 1 to 2; compounds 2-01 to 2-04 (Family: none)	1,2,8-11,15, 16 3-7,12,17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 07 January, 2004 (07.01.04)	Date of mailing of the international search report 27 January, 2004 (27.01.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP03/15402**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13, 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 13 and 14 are relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/15402

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-151777 A (大正製薬株式会社) 2001.06.05, 第1-2頁, 化合物17~34 & EP 1176146 A	1, 2, 8-11, 15, 16 3-7, 12, 17
X	JP 2000-86663 A (大正製薬株式会社) 2000.03.28, 第1-2頁, 化合物2-01~2-04 (ファミリーなし)	1, 2, 8-11, 15, 16 3-7, 12, 17
A		

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.2004

国際調査報告の発送日

27.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

内藤 伸一

印 4P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/15402

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 13, 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 13, 14 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。